155

HENRY DUFOUR
Interne des Hôpitaux

LES SELS DE LITHIUM EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

Thèse de Doctorat en Médecine

MARSEILLE - 1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0004

HENRY DUFOUR
Interne des Hôpitaux

155

LES SELS DE LITHIUM EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

Thèse de Doctorat en Médecine

MARSEILLE - 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

DOYEN : H. GASTAUT
Doyen honoraire : G. MORIN
Assesseurs : Ch. GREBUS, J.CHARPIN et R. DEPIEDS
Attaché Principal, Chef des services administratifs : P.MOUCHET

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, de VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI, PIERI.

Professeurs titulaires de Chaires

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie appliquée et chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie biologique	REYNAUD
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale	JOUVE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice de l'adulte	TRIFAUD
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE

Clinique exotique	MM.	BLANC
Clinique médicale		SIMONIN
Clinique médicale		AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang		OLMER
Clinique des maladies infectieuses		RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition		MONGES H.
Clinique médicale infantile		BERNARD R.
Clinique de neurologie		BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale		PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique		SERMENT
Clinique ophtalmologique		JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique		APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique		CHARPIN
Clinique psychiatrique		SUTTER
Clinique rhumatologique		RECORDIER
Clinique stomatologique		LACHARD
Clinique urologique		DUCASSOU
Electroradiologie		LEGRE
Histologie et Embryologie		PICARD
Histologie et Embryologie		STAHL
Hygiène et médecine sociale		SAUTET
Médecine expérimentale		DONNET
Médecine légale et médecine du travail		MOSINGER
Parasitologie		RANQUE
Pathologie chirurgicale		GRANJON
Pathologie interne		MOUREN
Pharmacie chimique et Législation pharmaceutique		CRISTAU
Pharmacie galénique et Matière médicale		BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique		MERCIER J.
Physiologie		MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires		LAVAL
Physique		DUBOULOZ
Physique médicale		ROUX
Séméiologie médicale		MONGIN
Séméiologie chirurgicale		DEVIN
Thérapeutique		GERARD
Toxicologie		VIALA
Zoologie et microbiologie		GREBUS

Professeurs titulaitres à titre personnel

MM. FARNARIER....Ophtalmologie
HOUEL.....Chirurgie thoracique et chirurgie du coeur
IMBERT.....Chirurgie générale
LAFFARUGE....Anatomie pathologique
ORSINI.....Pédiatrie
PAYAN.....Anatomie pathologique
SERAFINO.....Chirurgie
TAMALET.....Microbiologie
TISSIE.....Oto-rhino-laryngologie
DEPIEDS.....Immunologie
BOUYARD.....Pharmacologie
TEMIME.....Dermato-Vénéréologie
SARLES.....Médecine générale
DESANTI.....Médecine générale

Professeurs sans Chaire

MM. GEVAUDAN, CORRIOL, BARET, JULLIEN, DALMAS, TOGA, CARCASSONNE M., DUMON, GASCARD, MURATORE, ZWIRN, GHIGLIONE, CREVAT, LANZA M., ARDISSON, CHEVROT, NICOLI, PLASSE, SALAMON, BERNARD P.M., VITRY, ROLLAND, TATOSSIAN.

Maître de conférences - agrégé honoraire

M. GUILLOT J.

Maîtres de conférences - agrégés

MM. ACHARD
ARGEME
ARNOUX A.
BARDOT
BATTESTI
BAURAND
BERGOIN
BERNARD P.J.
BIMAR
BONNEAU
BOUTIN
BOUYALA
BOYER J.B.
BUISSON
BUREAU

MM. CARTOUZOU
CHARREL
CLAUSTRE
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
COTTE
Mlle CREMIEUX
DELBOY
DELMON
DOR
FARISSE
FIGARELLA J.
FRANCOIS
FOURNIER

MM. GALINIER
GARCIN
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GIRAUD F.
GOUEZO
GRIMAUD
GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul
Mme JOUVE
KAPHAN
KHALIL
LOUCHET
MALMEJAC Cl.

MM. MERCIER Cl.
METGE
MICHEL-BECHET M.
MIRANDA
MONTIES
MURISASCO
OLMER M.
PIANA
PRIVAT

MM. RAYBAUD C.
REGLI
RICHAUD
RICHELME
ROUX E.
RUF
SARACCO
SARLES J.
SEDAN

MM. SEITE
SOULAYROL
SOYFER
SPITALIER
Mlle STRIGLIONI
TARANGER
TORRESANI
VAGUE Ph.

Agrégés en exercice

MM. BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.

MM. CASANOVA
COIGNET
JEAN

MM. MICHOTEY
MONGES André

Agrégés libres

MM. BERARD
BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
DEVIN
COMITI

MM. GAMBARELLI
GARES
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
REBOUD

o°o

Au Professeur Jean MASSONNAT

A Henry PENY

A mes Parents,
A ma femme, Anne, et à mes Beaux-Parents,
A mes frères et soeur,
A Henry, Philippe et Sophie.

A ma Grand-mère
A tous les miens.

Mon Jury de Thèse a bien voulu accepter de juger ce travail à une période de l'année où les sollicitations de la Faculté rendent son temps encore plus précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mon Maître, le Professeur J. SUTTER, m'a toujours accueilli dans son Service. La sollicitude et la confiance qu'il témoigne à ses collaborateurs ont inspiré mon respect.

Son enseignement empreint de clarté et de rigueur m'a fait découvrir la Psychiatrie et l'importance de la Psycho-pharmacologie.

Après avoir pu en bénéficier pendant mon temps d'Internat, je vais avoir le privilège de devenir son chef de clinique.

Je trouve, dans ce travail, une nouvelle occasion de le remercier et de lui exprimer mon respectueux et profond attachement.

Le Professeur J. BOUDOURESQUES a bien voulu m'accepter dans son Service malgré les contraintes de temps que je lui proposais.

Sa cordialité et l'ambiance de sympathie qu'il fait régner à la Clinique de Neurologie sont à la mesure de l'enseignement qu'il prodigue à ses élèves. Son omniprésence auprès des malades concrétise aussi l'image du dévouement.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Le Professeur A. VIALA m'a toujours attiré par la rigueur et l'exigence qu'il met au service de la recherche. Outre la bienveillante sympathie qu'il me témoigne, la clarté et la logique de ses conseils ont été d'un grand secours à l'élève, ignorant de la Pharmacologie, que j'étais.

Je tiens à lui exprimer mon profond attachement.

Le Professeur A. TATOSSIAN m'a toujours ému par sa courtoisie et son amabilité. J'ai pu bénéficier de son enseignement non seulement à l'Hôpital mais aussi à la Faculté de Lettres.

Sa bienveillance, son respect du malade, la profondeur de son jugement, sa culture imposante ont été pour moi un exemple.

Je voudrais, très simplement, lui exprimer mes remerciements et mon fidèle attachement.

Le Docteur Jean-Claude SCOTTO siège dans mon Jury en qualité de Maître après m'avoir conseillé et guidé dans mes options universitaires fondamentales.

Il a toujours mis son affabilité, son dévouement et son efficacité au Service de son jeune élève.

Son amitié m'est précieuse et c'est avec une profonde émotion que je lui exprime aujourd'hui mon affectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté Française de Médecine d'Alger

Au cours de mes stages universitaires

Pr. LACROIX (1959-1960)
Pr. THIODET (1960)
Dr. PERRET-BORY et Dr LE GO (1960)
Pr. LE BON (1960/61)

Au cours de mes années d'externat

Pr. THIODET (1961)

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Marseille

Au cours de mes années d'externat

Pr. VAGUE (1963)
Pr. CREMIEUX, in Memorian (1963)
Pr. OLMER (1963/64)
Pr. AUDIER (1964)
Pr. MURATORE et Pr. TAMALET (1964/1965)
Pr. RECORDIER (1965).

Au cours de mes années d'Internat

Pr. MONGIN (1966)
Pr. MOUREN (1966/67) - (1968)
Dr. LECOMTE (1967)
Pr. SUTTER (1967/68) - (1969/70)
Dr. COUDERC (1968/69) - (1969)
Pr. BOUDOURESQUES (1970)

Je voudrais exprimer ma reconnaissance au Professeur M. POROT qui, en me conseillant et en m'offrant la possibilité d'effectuer un stage à la Clinique Universitaire de Psychiatrie de Berlin, a inspiré ce travail.

Le Professeur FOURRIER a été mon premier Maître dans les Hôpitaux. Je n'ai jamais oublié sa bienveillance spontanée, la qualité de son enseignement, l'amitié qu'il portait à son équipe médicale.
Je lui exprime aujourd'hui ma profonde gratitude.

Jeune étudiant, j'ai pu bénéficier de l'enseignement du Professeur J. PERRET-BORY. Depuis, le sentiment de gratitude et d'admiration que nous éprouvons pour lui, avec Anne, ont largement dépassé la médecine.
Notre profonde affection en témoigne.

Le Professeur MOUREN m'a par deux fois accueilli dans son service pendant mon temps d'internat. Sa très haute compétence de Spécialiste et de Généraliste, son goût de l'enseignement au lit du malade, l'ambiance qu'il sait créer dans son service et la confiance qu'il met dans ses collaborateurs ont été pour moi un exemple précieux que je m'efforcerai de suivre. Je l'en remercie respectueusement.

Le Docteur COUDERC a été mon Maître pendant un an au Quartier Psychiatrique. Ce fut, grâce à lui, une expérience bien sympathique. Je l'en remercie respectueusement.

Monsieur LUCCIONI m'a fait découvrir la recherche en psycho-pharmacologie. C'était une tâche difficile mais il y a réussi. Je l'en remercie respectueusement.

Marc GENIAUX, Pierre GROULIER et Guy le GRESSUS m'ont préparé à l'Externat.

Louis POGGI, Philippe VAGUE, Marc ROUZEAUD et Guy FRANCOIS m'ont préparé à l'Internat.

Je leur exprime aujourd'hui ma fidèle reconnaissance.

INTRODUCTION

Il n'est pas habituel, du moins en Psychopharmacologie, science nouvelle par excellence, de voir réhabiliter des thérapeutiques "Archaïques" ou tombées en désuétude. C'est pourtant le cas des sels de lithium dont l'introduction en Psychiatrie remonte à 1949. L'intérêt qui leur fut manifesté en France dès 1950 fut à la mesure de leur abandon en 1955.

Et pourtant, le 7ème Congrès International de Neuro-Psycho-Pharmacologie leur consacrera dans quelques semaines son premier thème de discussion, couronnant ainsi les très nombreux travaux qui à l'Etranger, et tout particulièrement en Scandinavie, ont marqué les quinze dernières années.

Les sels de Lithium étaient donc nés prématurés, c'est la meilleure explication que l'on puisse en donner :

à une époque où leur prescription restait aveugle

. sans dosage sérique, donc dangereuse

. soumise à une compétition difficile avec la Chlorpromazine (Largactil-N.D)

. confiés à une psychiatrie peu orientée vers la post-cure et la prophylaxie.

20 ans après, ils constituent un sujet d'actualité, tant par la chimiothérapie insolite et "spécifique" qu'ils représentent que par les problèmes théoriques qu'ils soulèvent, sous-tendant une direction de recherche originale.

I_HISTORIQUE

Découvert en 1817 par le suédois Arfevdson dans le gisement d'Utö en Suède, le lithium attendra longtemps avant de prendre place dans la thérapeutique psychiatrique contemporaine. Pourtant, son étymologie (lithos = pierre) nous rappelle qu'on l'extrait de minerais, le Pétalite, le Spodumène et le Lépidolite en particulier, et l'on peut se demander si ce n'était pas ces pierres qu'utilisaient les Chamans pour guérir la mélancolie.

Toujours est-il que, méconnu jusqu'en 1859, Garrod vante cette année là son efficacité dans la goutte et nombre de manifestations dites arthritiques. Cette application ne fut pas concluante car ce qui était vrai "in vitro" - la grande solubilité de l'usage de Lithium - à des concentrations supra-physiologiques - ne l'était plus "in vivo".

Les premières indications psychiatriques se dessinent vers 1873 sous la plume de Lévy qui consacre sa thèse à un "Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du Bromure de Lithium". On le présente alors comme un hypotenseur, diurétique, anti-convulsif et sédatif, efficace dans les insomnies et la neurasthénie. Cela ne suffit pas et dès le début du siècle, semble-t-il, il est utilisé comme sel de remplacement chez les cardiaques, en particulier aux U.S.A. sous le nom de Westsal qui est une association de Chlorure de Lithium, d'Acide citrique et d'Iodure de Potassium. Ce sel était dangereux à fortes doses, l'auto-observation de Cleaveland en 1913 en apportait le témoignage, mais il l'était encore plus chez les cardiaques qui se trouvaient pratiquement mis dans des conditions expérimentales d'intoxication. On ne le saura cependant que beaucoup plus tard par des travaux qui prouveront que l'administra-

tion de chlorure de sodium était nécessaire aux malades sous Lithium et qu'un seuil toxique était à respecter. Des intoxications mortelles sont donc signalées en médecine générale et 1949 marque pour le Lithium une étape cruciale. Corcoran, Taylor, Page, travaillant indépendamment publient cette même année dans le même journal (Journal of the American Médical Association) une étude clinique et biologique de l'intoxication par le Westsal et mettent en garde contre son utilisation comme succedané du chlorure de sodium.

Mais 1949 marque aussi la découverte de Cade. Ce psychiatre Australien cherchait à mettre en évidence des substances toxiques dans l'urine des maniaques. Expérimentant sur le cochon de Guinée, il soupçonne l'acide urique d'être la substance la plus toxique mais il constate que l'urate de Lithium, sel le plus soluble qu'il ait à sa disposition pour l'administrer, induit en effet protecteur chez l'animal, alors qu'une solution d'urée, injectée seule, entraînait habituellement des convulsions mortelles. Il isole l'effet propre du Lithium sur les animaux d'expérience : les cobayes restaient conscients, à demi-léthargiques, et répondaient à peine au stimuli. Ils revenaient ensuite progressivement à l'état normal. Il eut alors l'idée d'essayer l'action du Lithium sur les états maniaques qu'il étudiait ; on peut résumer ses constatations : les résultats furent excellents dans dix cas de manie chronique, l'amélioration relative chez des schizophrènes agités et l'échec total chez trois mélancoliques.
Ses conclusions sont rapidement reprises et mises à profit aux U.S.A. et surtout en France :

— En 1951, Despinoy et de Romeuf présentent au Congrès des Médecins Aliénistes, à Rennes, les résultats d'un travail effectué à Saint-Alban, portant sur 12 malades. Une phrase résume leur impression :

"Le citrate de Li s'est toujours montré efficace dans les cas de manie chronique. L'arrêt total du traitement est presque toujours suivi d'une rechute rapide, il convient donc de maintenir une dose d'entretien. L'effet du traitement n'est pas toujours spectaculaire, il se manifeste après un délai de 5 ou 6

jours. L'emploi du Li dans les phases maniaques de la P.M.D. apparaît particulièrement efficace. On doit cependant se souvenir des dangers possibles d'intolérance et surveiller les malades traités".

D'autres publications suivent celle-ci :

— celle de Reyss-Brion et Grambert qui paraît la même année. A propos de 12 états d'agitation, ils considèrent leurs premiers essais comme encourageants et soulignent la plus grande efficacité du Li dans la manie que dans les autres états d'excitation.

— celle de Deschamps et Denis (Fleury-les-Aubrais). Ils concluent que les meilleurs résultats sont obtenus dans les formes de manie intermittente à accès tendant à se rapprocher et dans les états d'excitation des débiles mentaux.

— Duc, Maurel et Passouant précisent, en 1953, à propos de 30 observations, plusieurs aspects de cette thérapeutique :

. les indications gagnent à être élargies aux états d'agitation schizophréniques et épileptiques ;

. la technique de la cure : ils préconisent une dose d'attaque élevée et la nécessité d'une cure d'entretien discontinue;

. l'E.E.G. : les anomalies leur paraîssent proportionnelles à la posologie et aux signes d'intoxication :

- réaction critique électro-clinique,
- termes de transition (ondes lentes à pente raide et à localisation pariéto-occipitale)
- dysrythmie mineure : (association au rythme de base, de rythmes ralentis à 5-8 c/s)

. l'intoxication : ils insistent sur les troubles musculaires (crampes, hypertonie douloureuse des membres, myoclonies, possibilité de syndromes parkinsoniens).

— Teulie, Follin et Bégouin, en 1955, considèrent que l'ac-

tion du Li semble électivement remarquable dans les états maniaques. Ils l'utilisent seul ou en association avec la Chlorpromazine (Largactil N.D.) qui augmente l'effet sédatif sans raccourcir le temps nécessaire à l'action du Li ni permettre la réduction de la posologie. Ils insistent sur l'importance des facteurs individuels dans la tolérance et ne veulent se fier qu'aux signes cliniques. C'est en effet à cette époque qu'ont lieu à l'étranger les premiers travaux sur le dosage sérique du Li.

-- Enfin Sivadon et Chanoit, à propos de 23 malades, dont 10 maniaques, tirent les conclusions suivantes :

"L'action du Li semble très intéressante. Les résultats excellents atteignent chez les maniaques 80 %. Il semble que ce soit l'indication majeure du Li, ailleurs son action est plus discutable".
"Les résultats favorables dont bénéficient les malades doivent en faire généraliser l'emploi".

-- 6 mois après cette communication, Chanoit, Daumezon et Guibert publient un cas d'intoxication grave avec issue favorable.

— M. Boissier y consacre sa thèse de Doctorat ès Sciences en 1958 mais on semble avoir déjà oublié le lithium.

De tous ces travaux, il faut retenir que les sels de Lithium donnaient de bons résultats dans le traitement curatif et prophylactique des états maniaques mais qu'ils pouvaient être dangereux, et pour cause. On sait, en effet, aujourd hui qu'il ne faut pas dépasser une concentration sanguine donnée, que l'émonctoire rénal doit être intact et catalysé par l'administration de Chlorure de Sodium. Comment s'étonner alors que la prescription de Lithium, sans contrôle possible à l'époque de la Lithémie, ait entraîné parfois des accidents, bien moindres cependant que ceux provoqués en médecine générale par son administration comme sel de remplacement.

Ainsi, malgré les conclusions flatteuses de Sivadon et Chanoit, le Lithium était abandonné en France d'autant que

la Chlorpromazine, introduite en psychiatrie depuis trois ans, donnait les résultats spectaculaires que l'on sait.

A l'Etranger cependant, la découverte de Cade, accueillie avec moins d'engouement, faisait désormais l'objet de travaux approfondis, en Australie bien sûr, en Grande-Bretagne, en Scandinavie et, plus récemment, en Allemagne. C'est au Danemark que les recherches les plus poussées ont été menées par Mogens Schou et collaborateurs dont les publications s'échelonnent régulièrement depuis 1954.

On s'achemine donc, malgré quelques divergences, vers une consécration de cette thérapeutique, d'autant que son emploi paraît bien codifié, sans danger, garantissant une prophylaxie de la Psychose maniaque dépressive, dans des indications que nous allons maintenant évoquer.

II. EXPERIENCE PERSONNELLE

Les nombreux travaux parus ces dernières années sur les sels de Lithium, en particulier dans les publications américaines, avaient incité notre Maître, le Professeur J.M.Sutter, à introduire, il y a trois ans, cette thérapeutique dans le service. En fait, il apparut rapidement qu'un certain nombre de conditions indispensables ne pouvaient être réunies et cette intention se heurta à des obstacles d'organisation qui firent remettre le projet.

Quelques temps plus tard, en 1969, une bourse d'Etudes qui nous avait été aimablement offerte par l'Association des Amis et Elèves du Professeur Antoine Porot nous permit de nous rendre à Berlin-Ouest, où le Professeur Hippius, Directeur de la Clinique de Psychiatrie nous accueillit pour trois mois. C'est dans ces conditions que nous avons pris contact avec la thérapeutique par les sels de Lithium.

La Clinique de Psychiatrie de l'Université libre de Berlin compte 100 lits environ et fonctionne comme un service ouvert.
Elle constitue un modèle d'organisation "intégré" qui la place dans d'excellentes conditions pour la recherche psychopharmacologique en psychiatrie, modèle que l'on peut décrire à deux niveaux différents:

— L'organisation locale

Le régime du temps plein permet une prise en charge rapide et un contact plus soutenu avec le malade, d'autant que la densité médicale y est importante. Les observations de com-

portement, recueillies dans des secteurs différents, font l'objet de réunions de synthèse entre médecins, infirmiers, ergothérapeutes, assistantes sociales et aboutissent à l'élaboration d'un dossier cohérent, donc exploitable.

La clinique dispose d'un service d'explorations (radiologie, biologie, électro-encéphalographie) également attaché au service de neurologie. Elle est en étroite relation avec l'hôpital de jour et l'Institut de Psychopharmacologie. Ces connexions sont fondamentales, car elles favorisent pour l'une, la réinsertion professionnelle du malade, et permettent, pour l'autre, des recherches couplées menées par des pharmacologues et des psychiatres cliniciens.

— Le traitement statistique des informations

Les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques sont recueillies sur des fiches statistiques standardisées pour 10 cliniques psychiatriques d'Allemagne, de Suisse et d'Autriche (Système AMP). L'une d'elles les centralise. Ce système de coordination ne peut que promouvoir la Psycho-pharmacologie en donnant une dimension nouvelle aux recherches et en soulevant de nombreux problèmes méthodologiques.

La thérapeutique par les sels de Lithium qui constituait l'une des recherches en cours à la Clinique Universitaire de Berlin, a fait l'objet d'une récente publication de Berzewski et Kanowski à laquelle nous nous référerons.

Cette thérapeutique y est surtout envisagée sous l'angle prophylactique, elle est donc proposée à des malades le plus souvent hospitalisés mais parfois déjà suivis en ambulatoire pour une psychose maniaque dépressive qui compte dans ses antécédents au moins trois épisodes identifiables en 3 ans, ou une phase maniaque ou dépressive de 18 mois au moins. Sont pris en compte, non seulement les épisodes qui conduisent à une hospitalisation, mais aussi ceux qui ont pu être traités à l'extérieur de l'hôpital.

La casuistique de la Clinique Berlinoise comprend 20 ma-

lades environ, des deux sexes, traités depuis plus d'un an. Un bilan initial, à la recherche d'une contre-indication - rénale en particulier - précède l'administration des sels de Lithium (carbonate ou acétate selon la tolérance). Celle-ci est progressive et vise à obtenir une concentration sérique comprise entre 0,8 meq (seuil d'efficacité) et 1,3 meq (seuil de toxicité). La surveillance clinique et biologique est assez soutenue au départ (impressions du malade, recherche d'effets secondaires, ionogrammes et lithémies) puis régulièrement espacée (ionogramme sanguin tous les mois, électrocardiogramme et bilan hépatique tous les six mois. Les résultats s'avèrent très satisfaisants, et rien ne peut mieux les illustrer que les trois observations suivantes.

OBSERVATIONS

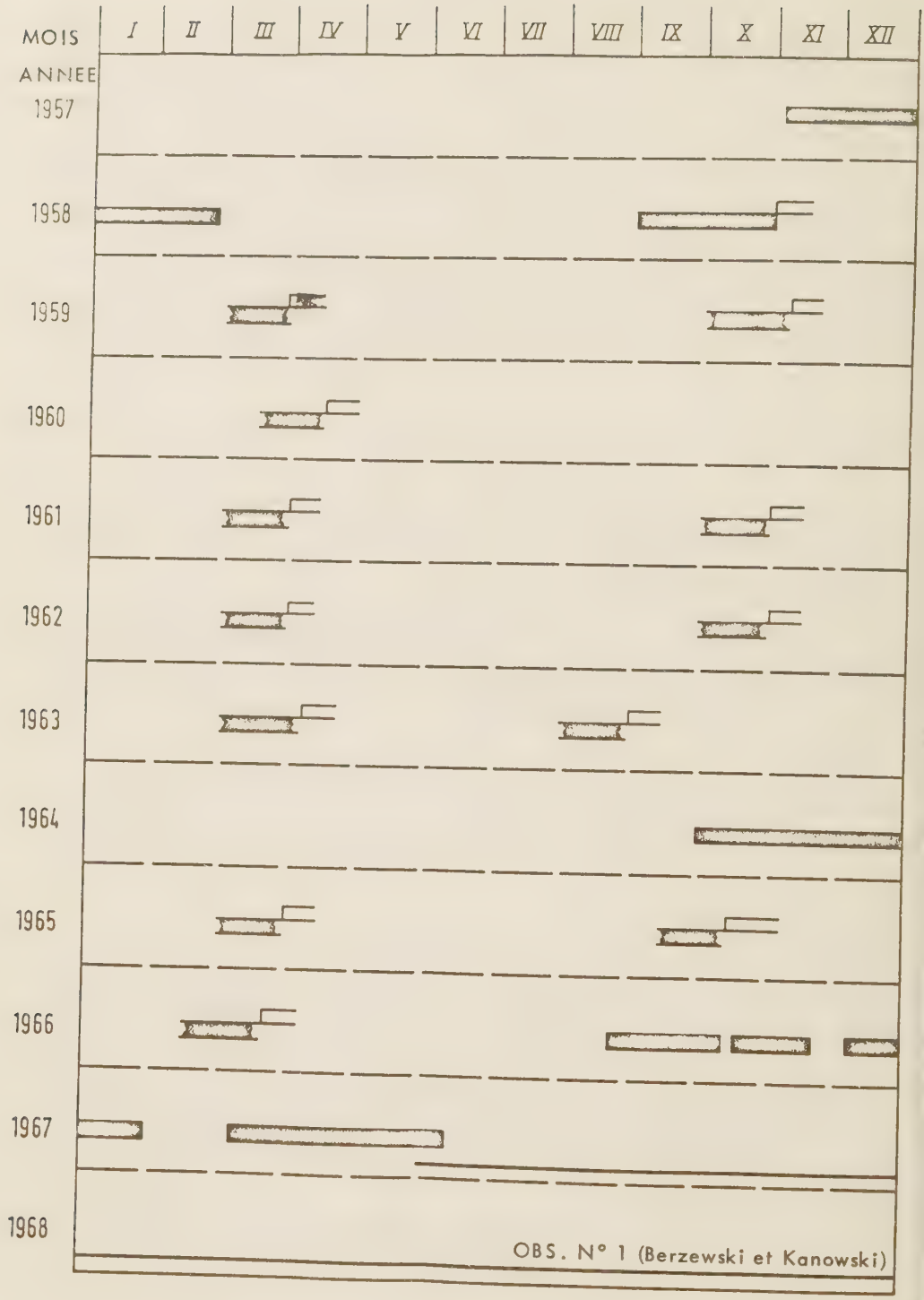
Pour chacune d'elles, un graphique permet de suivre l'évolution chronologique de la psychose ; les mois sont portés en abcisse, les années en ordonnée.

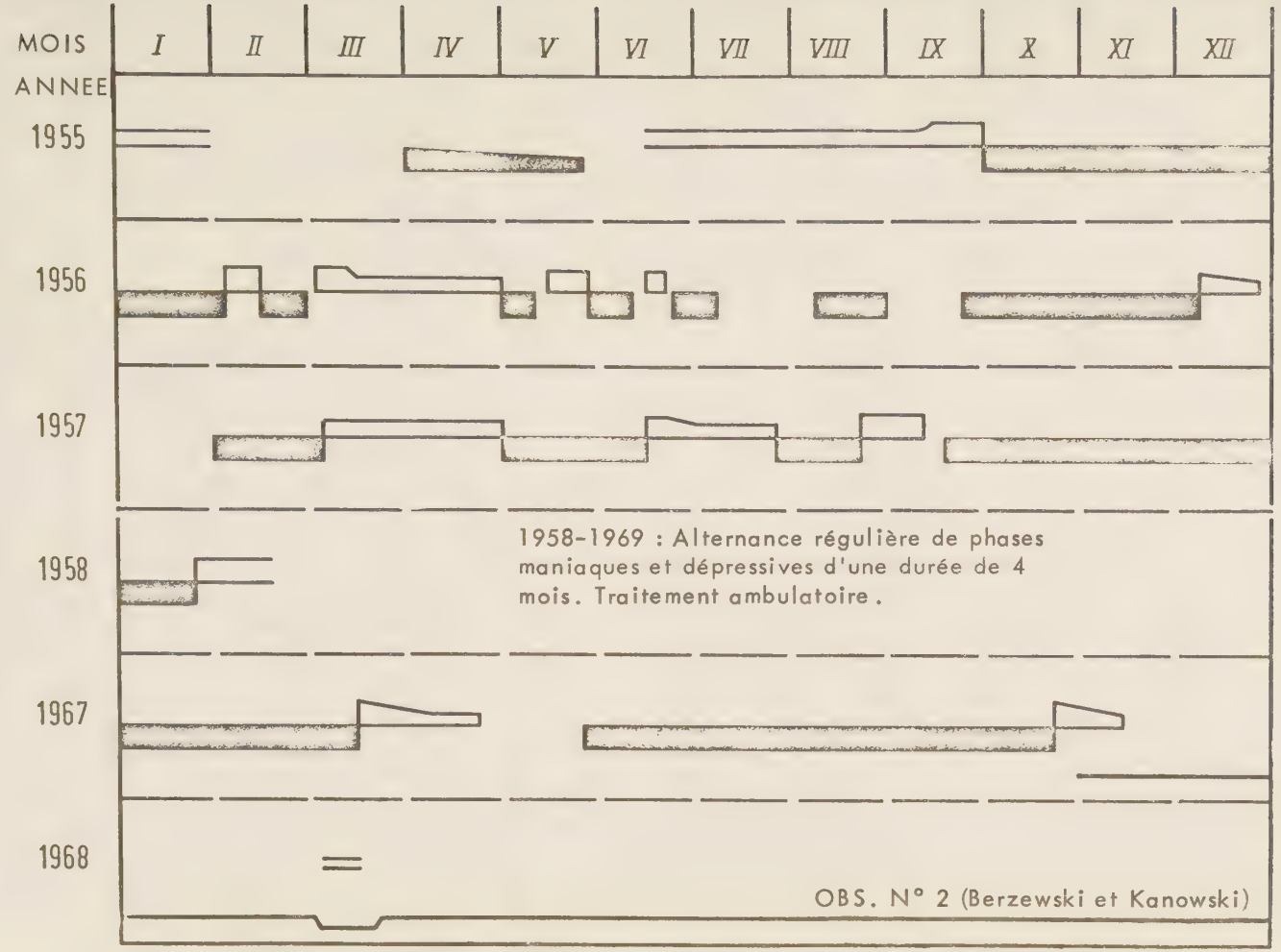
Les épisodes dysthymiques sont symbolisés par des rectangles dont la longueur reflète la durée, la hauteur, l'intensité. Les accès maniaques sont représentés en blanc, les épisodes dépressifs en noir.

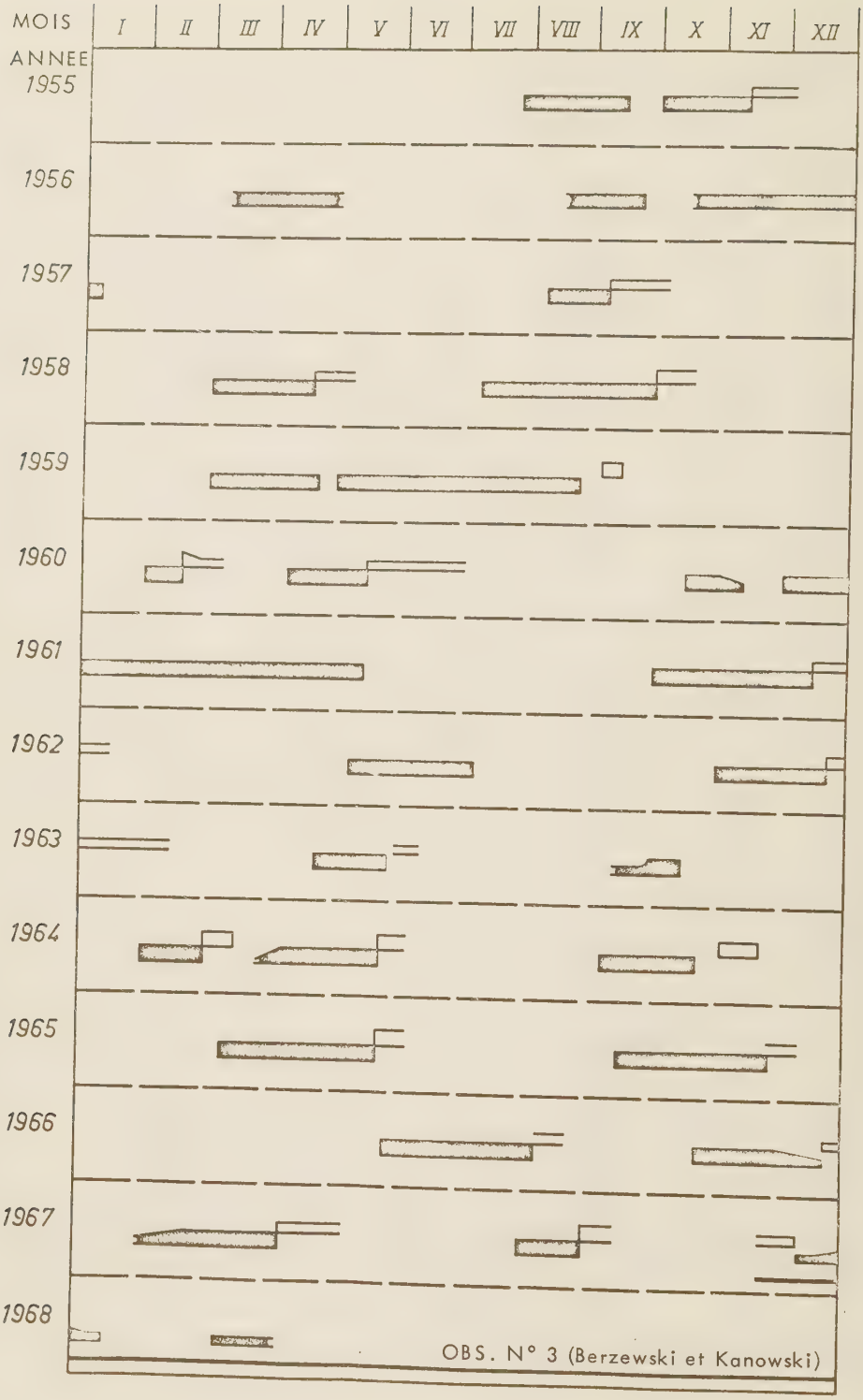
La thérapeutique par les sels de Lithium est représentée par une ligne continue.

Observation n° 1

K.M...., 59 ans,
a fait 4 épisodes dépressifs de plusieurs semaines chacun en 1943, 1950, 1953 et 1957/58. Depuis, des accès identiques, survenant au printemps et à l'automne, mais se terminant toujours par une phase maniaque, se répètent de façon stéréotypée. Il est hospitalisé en septembre 1966 pour une tentative de suicide grave. En juin 1967, aucune thérapeutique n'a pu venir à bout de sa dépression.
Malgré une cirrhose du foie avec dysprotéinémie importante et BSP de rétention, le traitement par les sels de Lithium est pro-


MOIS
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
ANNEE
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
OBS. N° 1 (Berzewski et Kanowski)


MOIS
ANNEE
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
1955
1956
1957
1958
1967
1968
1958-1969 : Alternance régulière de phases maniaques et dépressives d'une durée de 4 mois. Traitement ambulatoire.
OBS. N° 2 (Berzewski et Kanowski)


MOIS
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
ANNEE
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
OBS. N° 3 (Berzewski et Kanowski)

posé. Depuis, le malade est sorti, et avec plus de 18 mois de recul, on peut affirmer que la prévention est de bonne qualité : il n'a plus fait d'épisode ni maniaque, ni dépressif. La thérapeutique se poursuit.

Observation n° 2

Depuis 1949, le profil psychotique de B.H., 63 ans, se caractérise par une succession d'accès maniaques et dépressifs séparés par des intervalles libres de 3 mois environ. De 1953 à 1957, il totalise 14 hospitalisations. De 1957 à 1967, la même périodicité se poursuit. Ce malade est à nouveau hospitalisé deux fois en 1967 pour accès maniaques.
C'est au décours du second qu'il est traité par les sels de Lithium. 15 mois après, il est heureux de confier qu'il n'a plus fait d'épisode maniaque ou dépressif et qu'il ne s'était jamais aussi bien senti depuis 20 ans. Il est à signaler cependant un léger fléchissement de l'humeur en février 1968. Un contrôle de la lithémie pratiqué à cette époque permit de vérifier que le taux sanguin de Lithium était un peu bas (0,6 meq). La thymie redevint normale en quelques jours après ajustement de la posologie.

Observation n° 3

La psychose maniaque dépressive de I.R...., 61 ans, avait débuté par deux phases dépressives en 1936 et 1938, suivies de deux nouvelles dépressions en 1944 et à l'automne 1946. Depuis 1950, les accès se suivent de plus en plus rapidement et l'un d'eux se termine pour la première fois en 1951 par un accès maniaque. Il en sera ainsi jusqu'en 1967 : les dépressions guériront en général par un accès maniaque. Dans ces conditions, la malade, constamment traitée par des neuroleptiques ou thymo-analeptiques oscillait entre l'euphorie et la tristesse, l'hôpital et le domicile, ne pouvant avoir de travail suivi et soutenu.
En novembre 1967 est instaurée une thérapeutique par les sels de Lithium. Après deux épisodes dépressifs de faible intensité qui avaient marqué les quatre premiers mois de traitement, elle

est stabilisée depuis un an environ. Son fils, à qui elle était allée rendre visite aux U.S.A. a pu écrire qu'il ne l'avait jamais trouvée aùssi bien.

En conclusion :

Pour ces 3 malades en particulier, et pour l'ensemble de la casuistique en général, les effets secondaires rencontrés ont toujours été très légers, jamais mis en balance avec l'intérêt de la thérapeutique, en fait, le plus souvent, prévenus par une surveillance étroite, c'est-à-dire quotidienne pendant l'hospitalisation.

Ces trois observations nous montrent de façon caricaturale quels services sont susceptibles de rendre les sels de Lithium, surtout quand il s'agit de psychoses maniaque-dépressives à forme bipolaire dont les accès tendent spontanément à se rapprocher et à s'intriquer, ou insuffisamment contrôlées par la chimiothérapie.

III. ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Bunsen et Mathiessen qui ont isolé le Lithium en 1855 ont fait connaître ses principales propriétés. Bien qu'enrichie par les données modernes de pharmaco-cinétique et de pharmaco-dynamie cette étude ne permet pas encore, sur le plan expérimental, de classer l'ion Lithium par rapport aux molécules psychotropes de la psychopharmacologie prévisionnelle.

1) - STRUCTURE PHYSICO-CHIMIQUE

Possédant un éclat métallique argenté, extrèmement mou, le Lithium est pourtant le plus dur des métaux alcalins. Cation monovalent, il occupe la deuxième ligne et la première colonne de la classification de Mendeleeff (sous groupe Ia).

Il possède comme tous les éléments de ce sous-groupe (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) la structure électronique du gaz rare qui le précède dans la suite des séries de Mendeleeff, c'est-à-dire de l'Hélium (H_e^o) = 1 S 2 - 2 S 1.

Son rayon moyen ou "Rayon sec" est de 0,78$^{\circ}_{A}$, la demi-distance des centres des deux atomes les plus rapprochés est de 1,516$^{\circ}_{A}$ à 20°C. Son numéro atomique (nombre de charge) est de 3. Sa masse atomique est de 6,940. L'atome est, en fait, un mélange de deux isotopes de nombre de masse 6 et 7. On décrit de plus deux isotopes artificiels de nombre de masse 8 et 9.

2) - IDENTIFICATION, DOSAGE

Les sels de Lithium donnent dans la flamme non lumineuse

d'un bec Bunsen une coloration rouge carmin qui se traduit dans le spectre par :

. une raie rouge très brillante à 6.707°_{A}

. une raie orangée à 6.103°_{A}

On peut retrouver deux autres raies dans une flamme très chaude ou à l'arc :

4.602°_{A} (bleu), 3.232°_{A} (U.V.).

Ces données sont utilisées pour le dosage sérique du Lithium par la méthode de spectrophotométrie de flamme.

3) - METABOLISME

Rappelons quelques unes des données pharmacologiques qui ont été exposées de façon détaillée par Boissier dans sa thèse de doctorat ès Sciences (travaux menés avec le chlorure de Lithium).

Répartition

Administré per os (mais aussi par voie sous-cutanée, intramusculaire, intrapéritonéale) son absorption digestive est rapide, sa distribution, voisine de celle de l'eau totale chez le chien, le rat et le lapin. Du torrent sanguin où il n'est pas lié aux protéines, il passe dans les tissus. Il se crée un équilibre entre concentration cellulaire et extra-cellulaire. La demi-vie dans le plasma est variable selon l'animal d'expérience, elle est de 5, 6 heures chez le chien (Ljungberg).

Tous les organes fixent le Lithium, mais leur affinité est variable comme le montrent les chiffres suivants (Boissier) :

. Rein	5,6	meq/kg
. Cœur	5	meq/kg
. Muscle	4,7	meq/kg
. Foie	2,2	meq/kg
. Cerveau ..	1,8	meq/kg

(après injection de 10 meq/kg par voie intrapéritonéale chez

le rat, chiffres obtenus au bout de 24 heures).

Le cerveau est donc l'organe qui fixe le moins bien le Lithium et la difficulté pour l'ion de traverser la barrière hémo-encéphalique contraste avec sa diffusion extrèmement rapide. Sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est la moitié environ (60 %) de celle du plasma.

A ce niveau, il entre plus facilement dans les hématies qu'il n'en sort. Cette entrée, qui s'accompagne d'une sortie Na et de K, ne paraît pas être une fonction linéaire de la concentration plasmatique.

Elimination

Elle se fait par la sueur, la salive (possibilité de lésions dentaires signalées par Guillerm) les fèces (- de 1 %) mais surtout par le rein.

- Le mécanisme de l'élimination rénale est double :

. filtration glomérulaire

. réabsorption tubulaire : elle constitue 75 % de la quantité ultra-filtrée. Elle porte essentiellement sur la réabsorption proximale. Elle est compétitive avec le sodium, donc d'autant plus importante que le régime est désodé.

- Vitesse d'élimination

Quand des sujets normaux reçoivent entre 15 et 50 meq de Lithium, il est détecté dans les urines 15 minutes après. L'élimination dessine un pic au bout de 1 à 2 heures, diminue ensuite pendant 6 à 7 heures, puis se maintient à un niveau moyen pendant un temps considérable.

L'élimination commence donc rapidement : la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans les urines de 24 heures, mais elle se poursuit beaucoup plus lentement et l'on peut, après une prise unique, en déceler dans les urines pendant plus de quinze jours.

Good, étudiant l'excrétion du Lithium dans la salive, le suc gastrique et les selles avait insisté sur sa lenteur. Il en trouvait encore dans les organes d'animaux sacrifiés 23 jours après l'arrêt du traitement.

Noack et Trautner pensent que l'élimination cesse dix jours après un traitement par une seule dose journalière de sels de Lithium et quatorze jours après un traitement réparti en trois prises.

Il faut retenir de ces travaux que l'élimination urinaire du Lithium est progressive et variable.

. Progressive, car la libération par les tissus est lente, ce qui implique une accumulation dans l'organisme.

. Variable selon le régime sodé et les capacités de chaque individu. Elle doit donc être précisée par le calcul de la "clearence rénale au Lithium" lors d'une prise-témoin infra-clinique.

Chez l'adulte normal, elle oscille entre 15 et 30 ml/minute. Elle s'abaisse chez les personnes âgées, est plus élevée chez le jeune. Elle ne varie que peu en fonction du mode d'alimentation, de la prise d'autres médicaments.

4) - PHARMACO DYNAMIE

A) Les effets "d'organes"

rappellent, mais à un degré moindre, ceux de l'ion K+

a) Le système nerveux central

Les sels de Lithium diminueraient le seuil d'apparition des crises convulsives provoquées par le courant électrique, ce qui peut fournir une explication aux constatations de Noack et Trautner : chez certains sujets, à des doses supérieures à un gramme, le bromure de Lithium n'est plus

un anti-convulsivant mais est capable, au contraire, de déclencher des contractures, cette action étant comparable au bromure de camphre.

Passouant avait observé des anomalies du tracé électrique allant de la réaction critique électro-clinique à une dysrythmie mineure.

Mayfield et Brown notent une tendance à la synchronisation des tracés, un ralentissement progressif à type d'activité lente diffuse distribuée au hasard en ondes théta et delta, une augmentation de l'activité théta, une diminution de l'activité alpha.

Il apparaît tôt une hypersensibilité à la ventilation et souvent il est difficile de distinguer les tracés sous Lithium des tracés de sommeil. Quand il existe un foyer épileptogène, il est potentialisé. Les modifications électro-encéphalographiques induites par le Lithium suggèrent donc un effet cortico-sous cortical.

Les sels de Lithium se montrent antagonistes de la mescaline et du L.S.D. Il serait intéressant de les soumettre aux tests préconisés pour l'étude des substances dites tranquillisantes.

La perfusion veineuse lente d'une solution de Lithium entraîne la mort par arrêt respiratoire. Celui-ci précède toujours l'arrêt cardiaque. Il est provisoirement réversible par les excitants bulbaires (camphre, théophylline, nicotine). Il nécessite pour se manifester des doses considérables et introduites par voie intraveineuse.

b) L'appareil cardio-vasculaire

-- Administré à doses suffisantes, rapidement et en intraveineux, le Lithium entraîne une hypotension. La dose active est comprise le plus souvent entre 45 et 90 meq/kg. Elle s'accompagne d'une action inotrope positive (nette au

niveau de l'oreillette) et d'une vasodilatation rénale. Cette hypotension persiste après administration de : parasympatholytiques (Atropine), sympathomimetiques (Yohimbine), ganglioplegiques, et après vagotomie bilaterale. On vérifie donc que l'action se situe au niveau de la fibre musculaire lisse.

Le Lithium peut parfois s'opposer à l'hypertension adrénalinique. Une concentration intra-cardiaque supérieure à 5 ‰ entraîne un arrêt cardiaque qui se fait en systole (différent de celui obtenu par le potassium qui se fait en diastole). Il est très facilement reversible par lavage.

— Modifications électro-cardiographiques :

Mac-Kusick, cité par Boissier, obtient par perfusions de chlorure de Lithium des tracés électro cardiographiques identiques à ceux de l'hyperkaliémie.

Constatant que les perfusions de Lithium entraînent une augmentation du potassium plasmatique, il explique la nature des troubles électro-cardiographiques par l'hyperkaliémie.

Radomski, en administrant du chlorure de Lithium chez le chien, obtient des tracés suffisamment caractéristiques (disparition de P., élargissement de Q R S, dépression de ST, inversion de T) pour les rapporter à l'hyperkaliémie.

Boissier en opérant chez le chien et chez le lapin par la méthode des perfusions lentes, obtient des tracés très différents de ceux obtenus en perfusant du chlorure de potassium : le Lithium, après avoir régularisé le rythme lorsque celui-ci est enregistré avant la perfusion, entraîne un ralentissement du rythme, une suppression presque complète de P, et des troubles de la repolarisation objectivés par la diminution de l'espace QT.

La période qui précède la fibrillation auriculaire provoquée par le Lithium ne présente pas le bloc intra-ventriculaire si typique avec le potassium, mais les contractions cardiaques sont isolées, suivies de longues pauses.

L'explication que donnait Boissier en 1958, du désaccord entre les différentes recherches, était que, dans ses travaux, l'hyperkaliémie lors des perfusions de Lithium était masquée par les modifications dues au Lithium, alors que les travaux américains utilisaient une perfusion à grande vitesse, susceptible de perturber gravement la dynamique cardiaque et de provoquer une libération massive de potassium pouvant masquer, cette fois, les effets du Lithium.

Par contre, l'étude de l'influence du chlorure de Lithium sur la toxicité de la digitaline chez le cobaye montre qu'il exerce une protection relative dans des limites de concentration assez étroites. Cet effet le rapproche de l'Ion potassium et du Rubidium.

c) Le système neuro-musculaire

Il exerce à ce niveau, une action biphasique. Il peut, dans une large mesure, jouer le rôle du sodium :

— Sur le muscle lisse intestinal :
son action est dépressive : la diminution du tonus est brutale, réversible spontanément et immédiatement par lavage. Il existe également des phénomènes d'irritation intestinale dont le mécanisme n'est pas éclairci. Des animaux sacrifiés, après avoir reçu du Lithium per os présentaient une hyperémie occasionnelle de la muqueuse intestinale et de façon plus rare une ulcération. Quand l'administration est faite par voie intraveineuse, il n'y a pas d'effets dépresseurs du tonus même pour des doses supérieures à 4 meq/kg.

— Sur le muscle strié : son action biphasique est difficile à mettre en évidence. On peut sensibiliser l'animal par une dose de D-Tubocurarine qui diminue la réponse musculaire sans aller jusqu'à la curarisation complète, mais on ne doit pas faire du Lithium un ion doué de propriétés curarisantes. Son action suggère un impact qui se situe au-delà de la plaque motrice, sur la fibre elle-même.

Le Lithium pourrait inhiber la libération ou la synthèse

de l'Acétyl-choline de la plaque motrice : il déprimerait la réponse du muscle à l'excitation électrique qui serait impuissante à libérer l'Acétyl-choline de la jonction myo-neurale, mais ne pourrait déprimer la réponse du muscle à l'Acétyl-choline ajoutée préformée. Cette hypothèse ne semble encore avoir reçu aucune confirmation, sauf dans l'appréciation clinique des effets secondaires : de véritables "Myopathies transitoires fonctionnelles" se voient parfois en début de traitement.

d) L'appareil rénal d'excrétion

Le Lithium a un effet diurétique modéré à un taux correspondant à 2 meq par litre chez le rat.

La répétition de cette dose entraîne une mortalité importante. La polyurie s'accompagne d'une très nette augmentation du potassium et moins nette du sodium.

La mort est précédée d'une décharge de Lithium dans l'urine, puis d'une période d'anurie de vingt quatre heures.

On admet provisoirement (Boissier) que c'est l'entrée du Lithium dans les cellules des tubuli qui entraîne une hypersécrétion de Potassium.

Malgré les lésions de tubulo-néphrite constatées, il ne semble pas que le rein soit le point déterminant de l'intoxication.

e) Intoxication aiguë

Il faut retenir de ces effets d'organes :

— qu'ils se rassemblent pour donner le tableau de l'intoxication aiguë. Des souris mâles recevant de hautes doses de sels de Lithium per os après une période de jeûne de 15 heures meurent dans les 3 heures. La mort est précédée de convulsions cloniques. La toxicité ne dépend que du cation.

Sel de Lithium	Nombre d'animaux	meq/kg (1)	mg/kg (1)
Carbonate	70	43.0 (40.0-50.1)	1590 (1480-1853)
Citrate	75	31.8 (27.8-46.4)	2993 (2621-4365)
Sulfate	40	35.6 (31.5-40.7)	1959 (1736-2237

(1) Limite de confiance P = 0.05

TOXICITE AIGUE (DL_{50} - SOURIS)
(In Acta Psychiatrica Scandinava - supplt. 210_1).

— qu'ils ne permettent pas de prévoir ou de conclure à un effet psychotrope,

— qu'ils ont en commun un effet cellulaire.

B) Effet des sels de Lithium au niveau cellulaire.

La cinétique de la distribution du Lithium à travers la membrane cellulaire est importante à connaître pour comprendre la possibilité d'interactions dans la balance ionique entre sodium et potassium du liquide intra-cellulaire. Le transport dans les erythrocytes est du même ordre (Maizels). L'altération de la distribution électrolytique de cet ion est peut être en relation avec son effet thérapeutique. Il est intéressant de préciser cet effet des sels de Lithium sur la cellule nerveuse

en citant les travaux de Giacobini. Les variations de concentrations ont été étudiées à l'aide de micro-électrodes et d'une technique radio-isotopique. On peut distinguer trois mécanismes neuronaux différents :

a) Activité électrique des cellules nerveuses et musculaires

Le Lithium peut remplacer le sodium comme substance dépolarisante pendant la phase ascendante du potentiel d'action.

Dans les conditions de repos, le Lithium traverse facilement la membrane cellulaire et pénètre dans la cellule alors que la concentration en potassium diminue. Le Lithium semble augmenter la perméabilité aux ions potassium. Ceci indique qu'il peut, pendant la dépolarisation, se mouvoir dans la cellule à une vitesse comparable à celle du sodium.

Le Lithium s'accumule dans la cellule et remplace le sodium et le potassium intra-cellulaire. La cellule perd donc à la fois du sodium et du potassium.

b) Effets du Lithium sur le mécanisme du transport de l'Ion et sur la distribution électrolytique

L'augmentation de perméabilité de la membrane au potassium semble expliquer le racourcissement de la durée du potentiel d'action quand on remplace le Lithium par le sodium dans le liquide extra-cellulaire. La constatation d'une concentration croissante du Lithium à l'intérieur de la cellule fait se demander s'il peut être extrait activement comme c'est le cas physiologiquement pour le sodium. Comme pour la plupart des résultats concernant une augmentation du Lithium intra-cellulaire, en même temps qu'une diminution du potassium, Giacobini en conclut que le Lithium ne peut sortir de la cellule qu'à un taux très bas (environ 1/8 du flux du sodium).

c) Effets du Lithium sur la transmission synaptique

Il était classique de penser que le chlorure de Lithium pouvait remplacer le chlorure de sodium dans la transmission synaptique. En fait, Klingman a montré que la transmission de l'impulsion est bloquée par le Lithium dans les ganglions sympathiques des mammifères. La substitution du Lithium au sodium entraîne une inhibition totale de la dépolarisation dans les ganglions, et les cellules ganglionnaires ne répondent plus longtemps à l'Acétyl-choline.

En dépit de cela, le chlorure de potassium peut encore dépolariser les ganglions en présence de Lithium. Ces résultats suggèrent que le mécanisme de dépolarisation fonctionnant en connexion avec la synapse dans le ganglion peut être stimulé par l'Acétyl-choline. Vis à vis de ce mécanisme, le Lithium et le Potassium apparaîssent différents.

— On peut expliquer le moyen par lequel le Lithium peut bloquer la transmission dans les ganglions de trois manières différentes :

1.- Il affecte la conduction dans les impulsions, dans les fibres pré ou post ganglionnaires ;

2.- Il inhibe l'effet transmetteur des membranes post-synaptiques ;

3.- Il modifie la libération du transmetteur à partir des terminaisons nerveuses.

Aucun résultat direct ne peut étayer l'hypothèse d'un blocage de conduction dans les fibres pré ou post ganglionnaires des ganglions sympathiques (1). Comme le Lithium ne peut pas entièrement se substituer au sodium, il peut finalement inhiber l'effet de l'Acétyl-choline.

En regard de la dernière possibilité (3), c'est-à-dire une diminution de la libération du transmetteur, on a pu prouver que des ganglions sympathiques perfusés avec une faible

concentration de sodium ne montrent pas de transmission après la stimulation. On ne sait si cet effet se situe en pré ou post-synaptique ; la seconde éventualité serait la plus plausible.

d) On peut donc retenir de l'effet cellulaire que le Lithium peut partiellement remplacer le sodium dans les mécanismes de dépolarisation et de potentiel d'action. Il s'accumule dans la cellule, en fait sortir le sodium et le potassium, bloque la transmission de certaines synapses, affecte probablement la synthèse et la libération du transmetteur dans les synapses cholinergiques. Cet effet cellulaire est sous-tendu par des modifications biochimiques et enzymatiques encore mal connues.

C) Effets biochimiques et enzymatiques des sels de Lithium

Dans l'état actuel de nos connaissances, disait Cotte, le Lithium ne peut être considéré comme un bio-catalyseur. Quelques travaux enzymologiques laissent cependant à l'Ion Lithium la possibilité de jouer un rôle dans un certain nombre de processus diastasiques (Bacq).

C'est ainsi que le potassium indispensable à l'activité de l'enzyme qui catalyse la formation de pyrurate et d'ATP à partir du phosphoenol pyrurate et d'ADP est très fortement inhibé par le Lithium. Il en est de même pour la synthèse de l'Acétyl coenzyme A à partir du coenzyme A, de l'ATP et de l'Acétate.

Plusieurs actions au niveau de la fibre lisse pourraient s'expliquer par une inhibition de la choline-acetylase.

On a également constaté que le Lithium modifiait le métabolisme et la répartition des catécholamines de la synapse. Il est peu vraisemblable qu'il s'agisse d'un impact direct, mais plus probablement d'une perméabilisation de la membrane, et l'on sait que certaines môles phospholipidiques seraient capables de changer d'orientation sous l'influence de modifica-

tions ioniques.

Ces groupes "phosphate" peuvent agir comme échangeurs d'ions pour le contrôle ionique à travers la membrane. La spécificité de ce mécanisme n'est pas connue.

5) - Faut-il ramener les effets physiologiques du Lithium à un phénomène de membrane primaire ou secondaire ?

Il est difficile de le dire pour l'instant, mais on doit constater que, dans le cadre des travaux pharmacologiques, les quantités administrées sont souvent supra-physiologiques et que les résultats obtenus sont très variables selon l'animal d'expérience utilisé. Ces constatations incitent à beaucoup de prudence quand il s'agit de transposer ces données à la clinique psychiatrique.

IV - ETUDE CLINIQUE

Des nombreux travaux menés avec le Lithium émane une chronologie générale qui semble avoir été respectée par beaucoup. Le traitement des accès maniaques a, tout naturellement, conduit à leur prophylaxie, puis à celle de la psychose maniaque dépressive à forme bipolaire, puis aux autres formes monopolaires, enfin à la recherche d'un effet thérapeutique dans les syndromes dépressifs.

Quelques auteurs ont, le plus souvent d'emblée, parfois après une longue pratique des indications orthodoxes, cherché à étendre cette thérapeutique.

1.- INDICATIONS PRINCIPALES

Le Lithium est efficace dans la psychose maniaque dépressive et ce sous deux aspects :

— Comme traitement de l'accès maniaque, dont il amène progressivement la sédation avec nécessité cependant de poursuivre longtemps la thérapeutique sous peine de rechute ;

— comme traitement prophylactique de la psychose maniaque dépressive dont il prévient aussi bien les accès maniaques que dépressifs ;

— de façon plus discutable, comme traitement curatif des épisodes dépressifs.

A) Le traitement curatif de l'accès maniaque

a) A la suite des travaux de Cade, la plupart de ceux effectués en France et à l'étranger portaient sur cette indication particulière.

— Teulie et Follin retenaient tous les états maniaques et en particulier "les états maniaques graves et purs".

— Deschamps et Denis : la manie chronique.

— Reyss-Brion et Grambert la manie plus que les autres état d'excitation.

— Carrère et Pochard l'état maniaque et la manie chronique.

— Sivadon et Chanoit les états maniaques, avec 80 % environ de bons résultats.

Les auteurs étrangers (Glesinger, Schou, Gershon et Trautner, Andreani, Kingstone, Hartigan, Jacobson, White, Nassr) vérifiaient chacun pour leur propre compte le bien-fondé de cette indication et M. Schou était en mesure de dresser en 1966 une liste des accès maniaques traités dont le total approchait 500 et dont le pourcentage de bons résultats atteignait 80 % (cf. tableau).

En fait, bien d'autres expérimentations furent menées, pas toujours avec le même succès, le résultat dépendant des critères de choix. C'est ainsi que Furlong, à propos de 9 malades, parle d'habileté à interrompre le "comportement maniaque".

Spring et Schweid l'estiment efficace mais non supérieur à la Chlorpromazine (Largactil - N.D) dans un essai en double aveugle.

Bunney et Goodwin mènent également une étude en

AUTEUR	Nombre total de malades traités	Améliorés	Non améliorés
- Cade (1949)	10	10	0
- Despinoy u. De Romeuf (1951).....	3	3	0
- Noack u.Trautner (1951).....	27	26	1
- Reyss-Brion u.Grambert (1951).....	4	3	1
- Deschamps u.Denis (1952).....	4	4	0
- Duc u. Maurel (1953).	4	3	1
- Giustino (1953).....	2	0	2
- Glesinger (1954).....	21	15	6
- Schou u.a.(1955)....	48	39	9
- Sivadon u.Chanoit (1955).....	10	10	0
- Teulie u.a.(1955)....	25	20	5
- Gershon u.Trautner (1956)	10	9	1
- Rice (1956)	37	34	3
- Andreani u.a.(1958)..	14	13	1
- Belling (1959).....	32	24	8
- Schou (1959)	119	91	28
- Kingstone (1960).....	17	16	1
- Hartigan (1963)... ...	20	13	7
- Jacobson (1965).....	17	17	0
- White u.a.(1966)	14	13	1
- Nassr (1966)	30	28	2
TOTAL :.....	468	391	77

RESULTATS GLOBAUX CONCERNANT DES ACCES MANIAQUES TRAITES PAR LES SELS DE LITHIUM.
(D'après Schou et White, in Gonzales (R) et Lauter (H) - Nervenarzt : 1968, 39 , 1, 11-16).

double aveugle chez deux maniaques dont chacun reçoit du carbonage de Lithium ou un placebo selon une séquence ignorée de l'expérimentateur. Ils constatent de façon significative le reapparition de la symtomatologie maniaque de 24 à 28 h. après la substitution du placebo au Lithium.

b) Au total, les publications les plus optimistes donnent 100 % de bons résultats, les plus modérés 60 % environ, quand le Lithium s'adresse à des maniaques qui ont résisté aux thérapeutiques antérieures.

Wharton, par exemple, opère un "choix" parmi des malades. Ils ne sont en effet acceptés qu'après confirmation "d'état maniaque" par deux psychiatres cliniciens. Ils ont déjà été traités par les phénothiazines pendant trois semaines au moins, à des doses supérieures à 800 mgr. Ils sont, en outre, placés en observation pendant 10 jours. Cette période est mise à profit pour administrer un placebo. Ne sont traités par le Lithium que les malades dont l'état somatique le permet et chez lesquels aucune amélioration ne se dessine pendant la période d'observation.

L'état clinique de chaque malade pendant la période de traitement est évalué et noté sur des fiches de comportement par psychiatres et infirmiers.

18 malades sur 28 furent améliorés. Parmi les échecs, un état maniaque induit par l'Imipramine, 2 arrêts de traitement par incompatibilité. Fait intéressant, Wharton remplace chez certains malades améliorés sous Lithium le produit actif par un placebo : tous rechutent.

c) L'expérience clinique a montré que l'efficacité du Lithium dans la manie se différenciait des neuroleptiques :

— l'amélioration sous Lithium n'est pas rapide : elle apparaît entre le 6° et le 10° jour (les auteurs français l'avaient déjà signalé) ;

— alors que l'effet sédatif des neuroleptiques est sympto-

matique, le Lithium paraît spécifique de l'accès maniaque par rapport aux autres états d'agitation. Les meilleurs résultats sont ceux des accès "typiques" ;

— les effets sont différents : les neuroleptiques entraînent une répression de l'hyperactivité maniaque et de l'agitation. Ils amènent une sédation qui ne dépend que partiellement de la molécule employée. Sous cette "camisole" persistent l'hyperthymie, la fuite des idées et les autres symptômes de la manie. Avec le Lithium, au contraire, toute cette symptomatologie disparaît progressivement sans effet léthargique et les malades ne ressentent habituellement aucune entrave, tout au plus peut se manifester une légère fatigue et l'impression d'être retenus par un frein intérieur : "les symptomes ne sont pas étouffés, ils s'éloignent".

d) Commentaires

Ces nombreux travaux convergent donc pour considérer les sels de Lithium comme une thérapeutique précieuse des états maniaques. Le résultat ne dépend ni de l'âge, ni du sexe, parfois de la durée de l'accès ou de la maladie. Le lithium est administré seul ou en association avec d'autres thérapeutiques. Cela dépend de la technique utilisée, et surtout de l'état clinique. Dans les grands états d'agitation maniaque, il est indispensable de recourir à la thérapeutique neuroleptique, le Lithium se montrant particulièrement efficace dans l'accès maniaque tendant à se chroniciser.

B) Le traitement prophylactique de la psychose maniaque dépressive

a) Des travaux importants menés indépendamment par Hartigan en Grande-Bretagne, et par Schou et Baastrup au Danemark, ultérieurement vérifiés et complétés par de nombreux auteurs (Isaaksson et Ottosson, Grof et Vinar, Fries, Melia, Berzewski et Kanowski, Gonzalez et Lauter en particulier) permettent d'affirmer que les sels de Lithium ont un effet préventif à l'égard des accès tant maniaques que dépressifs, s'ils s'inscrivent dans l'évolution d'une psychose maniaque -

dépressive bipolaire. Le qualificatif de "normothymotic" a été proposé en raison de son efficacité spécifique.

b) Nous évoquerons surtout les travaux de Schou et Baastrup qui font autorité.

Schou et Baastrup ont publié à partir de 1966 les résultats de leurs travaux qui portaient, après sélection, sur 88 psychoses maniaque-dépressives.

— Méthodologie

L'indication du Lithium était posée sur les deux critères suivants : deux accès ou plus par an, ou au moins deux en deux ans avant le début du traitement. Ils recevaient cette thérapeutique de façon continue depuis au moins un an et jusqu'à cinq ans.

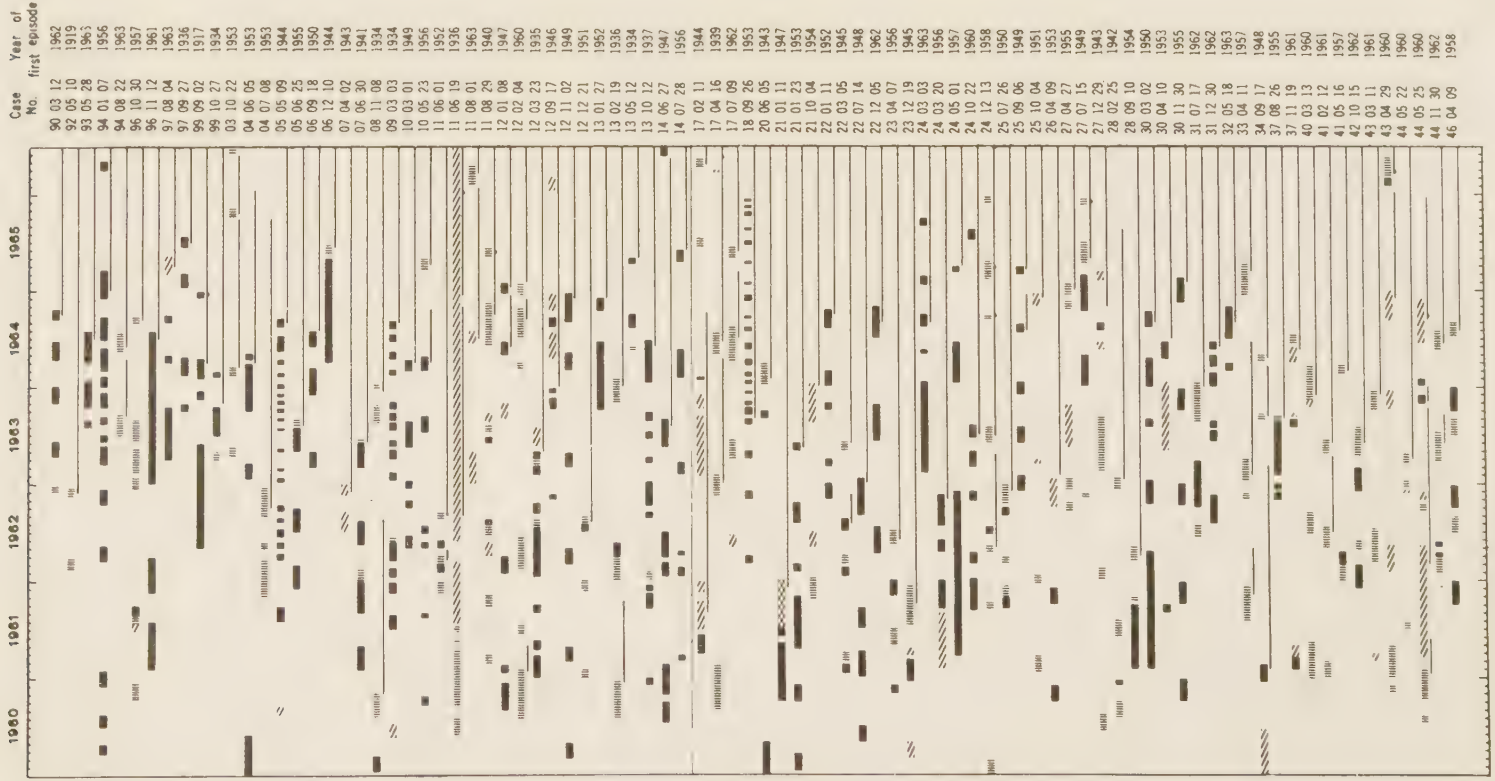
Tous les malades avaient été traités avant le Lithium, soit par sismothérapie, soit par chimiothérapie. Une thérapeutique anti-dépressive était poursuivie si le Lithium était commencé pendant l'accès dépressif. Dans tous les cas, les anti-dépresseurs avaient été arrêtés 15 jours après la guérison de cet accès.

Pour chaque malade, (classé par âge décroissant), la fréquence, la durée et le type de l'épisode psychotique apparaîssent sur un tableau synoptique (cf tableau général 1968).

Si le Lithium modifie l'évolution de la psychose, il peut le faire selon 4 éventualités. Le traitement peut :
- entraîner un changement de fréquence des épisodes sans en modifier la durée
- influencer la durée sans modifier la fréquence
- influencer l'intensité des symptômes
- agir sur plusieurs variables.

Voici les résultats globaux de ce travail :

. la fréquence des rechutes (moyenne des accès) fut calculée avant et après thérapeutique par le Lithium. Elle fut plus



RESULTATS PUBLIES PAR SCHOU ET BAASTRUP EN 1968

REPRESENTATION DE L'EVOLUTION SOUS LITHIUM . (Les malades sont classés par âge décroîssant. Année, mois, jour - avec la date correspondante premier épisode dysthymique. Les autres sont représentés par un rectangle dont la longueur est proportionnelle à la durée. Les accès maniaques sont en noir, les épisodes dépressifs en strié vertical, les états mixtes ou instables en strié oblique. Pour chaque malade, le traitement par le Lithium est figuré par une ligne horizontale, discontinue si le traitement a été interrompu).

élevée dans trois cas, non modifiée dans un cas, diminuée dans 83 cas. Il y avait donc une différence significative puisque les malades rechutaient en moyenne tous les 8 mois sans Lithium, tous les 60 mois sous Lithium. Les rares rechutes qui survenaient sous traitement étaient de durée plus courte.

. Le taux de psychose (nombre de semaines rapportées à l'année pendant lesquelles le malade est maniaque ou dépressif). Il fut plus important dans 4 cas, moins important 84 fois.

Pour l'ensemble du groupe, il fut calculé que, d'une façon générale, les accès totalisaient 13 semaines avant Lithium, 2 semaines sous Lithium.

Dans cette statistique :

- 25 patients arrêtèrent le traitement contre avis médical pendant la période de recherche car ils se sentaient bien. Après arrêt de la thérapeutique réapparurent des rechutes avec la même fréquence et la même durée qu'avant traitement par le Lithium.

- Pour 18 de ces 88 malades, des rechutes se produisirent bien que la thérapeutique ne fut pas suspendue. 12 parmi eux eurent une seule rechute, 6 en eurent plus d'une. L'analyse de ces "mauvais cas" est intéressante.

. 1/3 des patients appartenait au groupe des accès "non typiques" alors que, dans le groupe qui n'eut qu'une rechute, il n'y en avait qu'1/6.

. 4 fois la rechute était en rapport avec une lithémie trop basse, rendant donc le traitement inefficace.

. Souvent apparaît le facteur "temps" : sur 1/3 des mauvais cas cette rechute survient dans les six premiers mois, puis plus.

. Parfois de petites rechutes qui disparaîssent progressivement peuvent être observées pendant cette période.

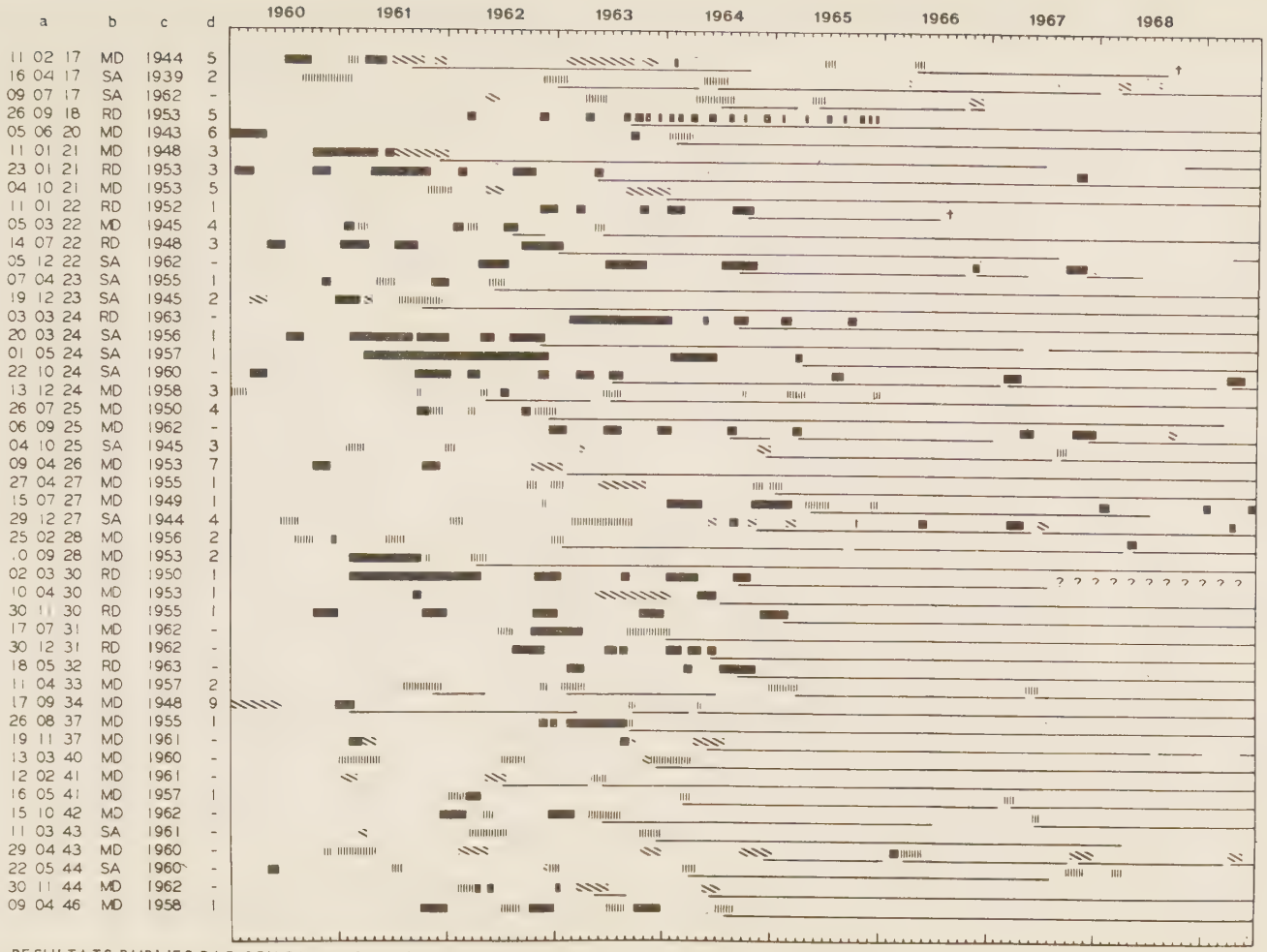
. Enfin certaines rechutes sont dues à l'irrégularité dans la prise du traitement, et ceci fut très difficile à contrôler car une concentration normale indique simplement que la thérapeutique a été prise correctement pendant les quelques jours précédents.

Schou estime également que cette thérapeutique est tout à fait indiquée pour des personnalités beaucoup plus cyclothymiques que maniaque-dépressives, mais dont les oscillations thymiques ont un retentissement important sur le mode de vie et l'activité socio-professionnelle. Le Lithium apporte dans ce cas, une stabilisation ressentie, non seulement par le malade, mais aussi par l'entourage.

Evolution de ces travaux :

— Très récemment, M. Schou vient de publier une mise à jour de ce travail (Symposium sur le"traitement et réhabilitation en Psychiatrie" - Istanbul, Mai 1970), puisqu'il établit un nouveau bilan de ses résultats portant sur les mêmes malades, mais avec un recul thérapeutique accru de trois ans (juin 1966-juin 1969). Les résultats antérieurs paraîssent largement se confirmer sans qu'il soit nécessaire de faire appel à l'élaboration statistique, mais l'apport fondamental de ce nouveau travail tient à la publication des résultats d'une recherche menée en double-aveugle.

— Une véritable querelle méthodologique (cf infra) ayant éclaté après la publication des premiers résultats, Schou décida d'en venir à la méthode du double aveugle lithium-placébo bien qu'elle se heurta, d'un point de vue éthique, à un certain nombre d'obstacles. 84 malades, tous traités par les sels de Lithium depuis au moins un an, furent inclus dans cette recherche. Deux groupes différents furent individualisés, l'un de 50 Psychoses Maniaque-dépressives bipolaires, l'autre de 34 Dépressions endogènes à répétition. Dans chacun de ces deux groupes, on forma des "paires" de malades, l'un recevant du Lithium, l'autre du placébo. Sans insister sur les détails techniques, il est bon de savoir que toutes précautions furent prises pour conférer



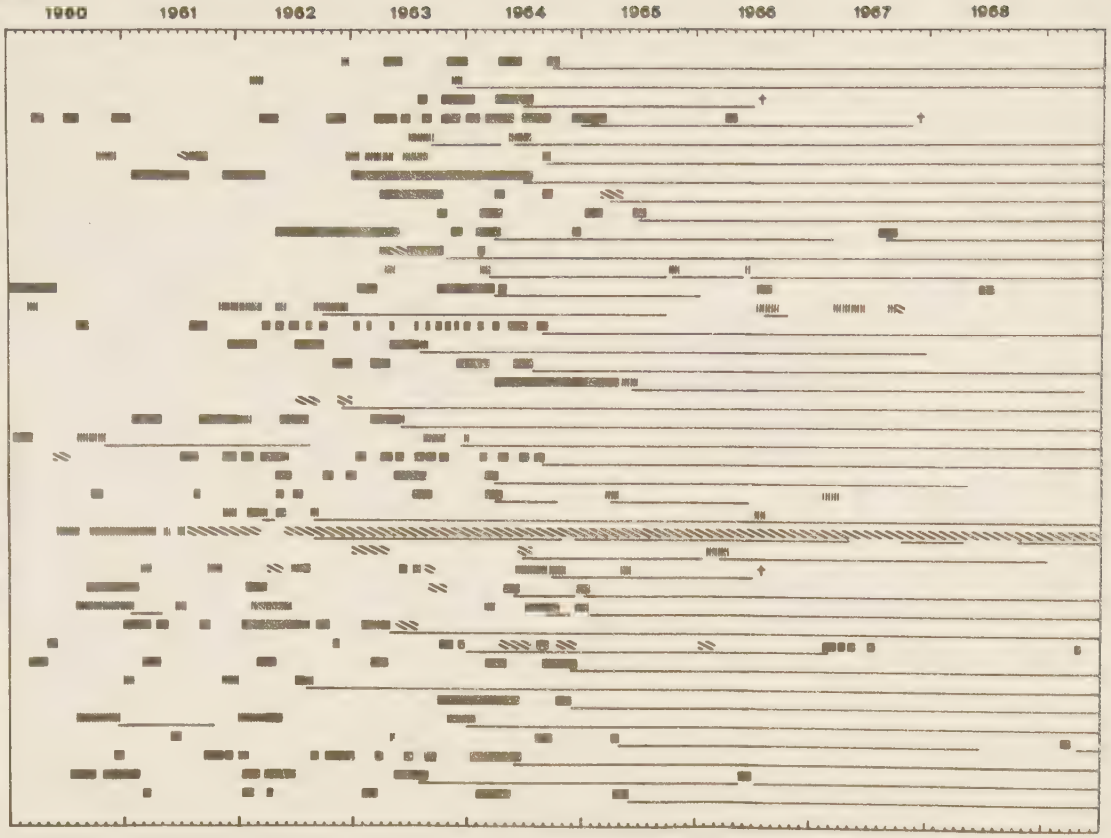
RESULTATS PUBLIES PAR SCHOU EN 1970 (1ère partie du tableau) (in "Traitement et Réhabilitation en Psychiatrie" Istanbul - Mai 1970).

SIGNATURES

mania — depression

mixed form and/or rapid manic-depressive alternations

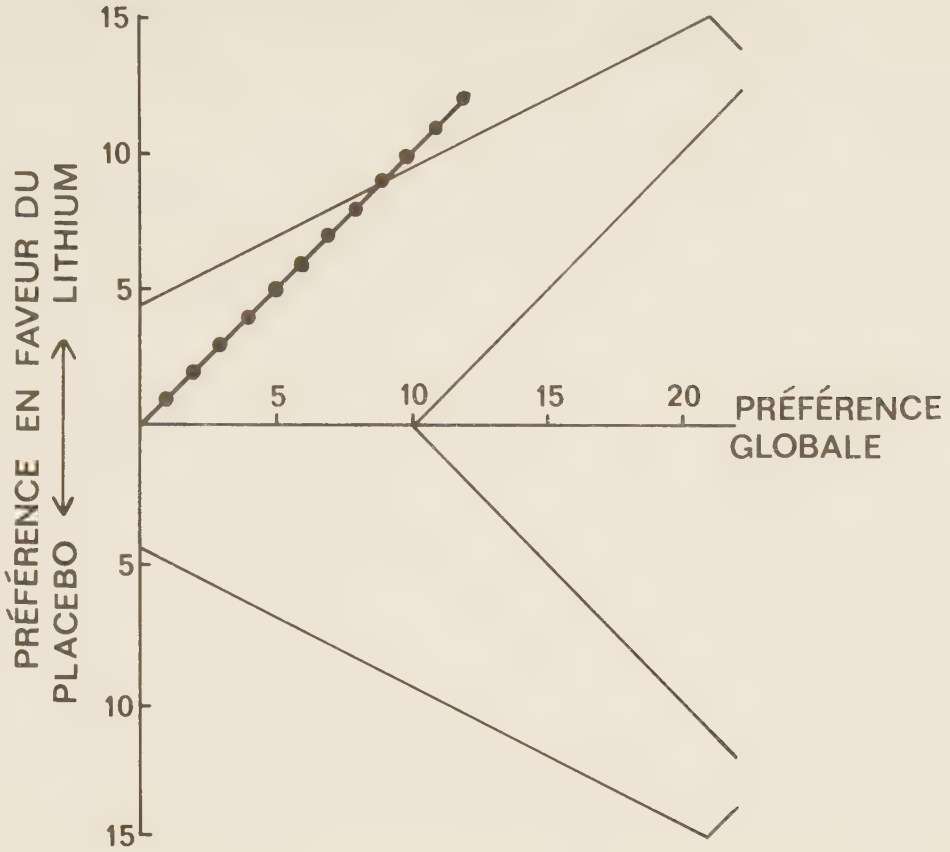
lithium administration



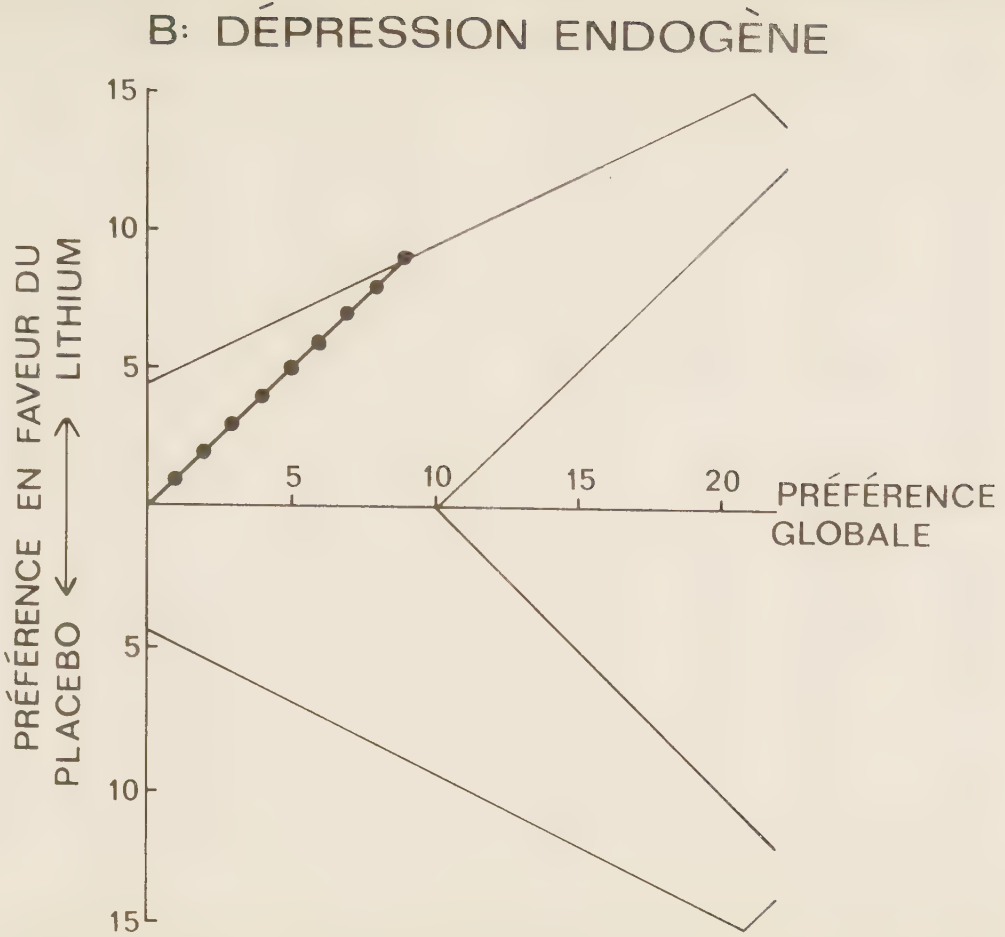
a	b	c	d
12 03 90	SA	1962	-
10 05 92	RM	1938	8
28 05 93	SA	1963	-
07 01 94	RD	1956	3
22 08 94	RM	1963	-
30 10 96	MD	1957	1
12 11 96	SA	1961	-
04 08 97	MD	1963	-
27 09 97	MD	1936	12
02 09 99	RD	1917	7
27 10 99	MD	1926	7
22 10 03	SA	1953	4
05 06 04	RD	1941	6
08 07 04	MD	1932	11
09 05 05	RD	1944	9
25 06 05	MD	1955	1
18 09 06	RD	1949	11
10 12 06	SA	1942	6
02 04 07	MD	1943	5
30 06 07	MD	1941	5
08 11 08	MD	1934	16
03 03 09	MD	1933	4
01 03 10	RD	1948	10
23 05 10	SA	1956	4
01 06 11	MD	1952	3
19 06 11	SA	1936	?
01 08 11	MD	1963	-
29 08 11	MD	1940	11
08 01 12	SA	1947	4
04 02 12	SA	1960	-
23 03 12	MD	1934	3
17 09 12	SA	1946	8
02 11 12	RD	1949	3
21 12 12	SA	1951	1
27 01 13	SA	1952	3
19 02 13	MD	1936	12
12 05 13	MD	1935	10
12 10 13	SA	1937	7
27 06 14	MD	1941	5
28 07 14	MD	1956	3

RESULTATS PUBLIES PAR SCHOU EN 1970 (suite) - (ibidem)

A: PSYCHOSE MANIAQUE-DÉPRÉSSIVE



RESULTATS PUBLIES PAR SCHOU EN 1970 (ibidem) - (Etude en double-aveugle - Résultats de l'analyse séquentielle pour les psychoses maniaque-dépressives).



RESULTATS PUBLIES PAR SCHOU EN 1970 (ibidem) - (Etude en double-aveugle - Résultats de l'analyse séquentielle pour les dépressions endogènes).

à cet essai les garanties méthodologiques indispensables au double-insu. Il fut convenu en particulier qu'une "paire" serait exclue de ce travail si les effets secondaires permettaient d'identifier le malade sous lithium, et que le dépouillement aurait lieu, pour chaque paire, lors de la première rechute. Les résultats de ce dépouillement furent présentés sous forme d'analyse séquentielle (cf tableaux) et peuvent être commentés de la façon suivante :

. Dans le groupe des Maniaque-dépressifs, les douze rechutes ne concernaient que des malades sous placébo.

. Dans le groupe des Dépressions endogènes, les neuf rechutes ne concernaient également que des malades sous placébo.

. Statistiquement, ces résultats comportaient un risque d'erreur inférieur à 0,001.

Il semble désormais parfaitement établi que le Lithium permette une véritable prévention des rechutes, ce que confirment d'autres travaux.

c) Travaux confirmant ceux de Schou et Baastrup.

D'autres auteurs ont mené des recherches identiques. Leurs travaux confirment d'une façon générale les données de Schou.

— Hartigan obtient chez 45 malades périodiques des résultats superposables à ceux de Schou, sauf quand il s'agit d'accès "à teinte schizophrénique". Il pense que le Lithium est également efficace pour prévenir les attaques de dépressions récurrentes.

— Mélia, à propos d'une étude en double aveugle, conclut à son effet bénéfique. La rémission dure en moyenne 430 jours chez les malades sous Lithium, 224 jours dans le groupe de contrôle. Si, pour lui, le Lithium représente un

certain danger, il l'estime être cependant la seule thérapeutique prophylactique.

Fries, chez 100 malades, vérifie que les périodes dépressives et hypomaniaques deviennent moins sévères et plus courtes.

Isaaksson et Ottoson étudient l'évolution de 185 psychoses affectives pendant une période de 2 ans sous Lithium. Ils comparent la fréquence des accès à celle des deux années précédentes. Leurs conclusions rejoignent celles de Schou, mais leur définition de l'épisode maniaque ou dépressif est un peu différente (modification de l'humeur justifiant une consultation médicale).

Grof et Vinar ont depuis Octobre 1966, mis 39 malades au Lithium dans un but prophylactique. Il s'agissait de Psychoses Maniaque-Dépressives, de Manies périodiques, de Mélancolies d'involution. Si leur recherche n'est pas terminée, les résultats thérapeutiques semblent confirmer pour l'instant ceux de Schou.

Lauter, à propos de 44 malades suivis depuis 18 mois dans des conditions semblables, conclut à l'efficacité du Lithium tant dans les formes bipolaires que monopolaires.

Nous avons vu précédemment que les travaux de la clinique Berlinoise aboutissent aux mêmes conclusions, mais ils soulignent également que le Lithium est parfois arrêté par le malade car l'expérience du traitement est vécue comme désagréable. La survenue d'un nouvel accès incite le plus souvent, à une reprise définitive de la thérapeutique.

d) Commentaires et critiques

On peut s'étonner qu'une thérapeutique aussi remarquable n'ait pas connu une diffusion plus importante. Les auteurs anglo-saxons qui le regrettent invoquent le potentiel commer-

cial limité des sels de Lithium, leur toxicité, la concurrence des autres psychotropes.

Certains, cependant, ont violemment critiqué les travaux de Baastrup et Schou. C'est le cas de Blackwell et Shepeerd qui reprochent à ce type d'expérimentation :

- de ne pas disposer d'un groupe témoin ;
- de fausser les calculs statistiques en faisant partir la période prophylactique de la fin de l'épisode psychotique ;
- de ne pas être assez stricts sur les critères de recrutement qui ne permettent pas d'affirmer la périodicité avant traitement. Celle-ci implique également que les conditions avec et sans Lithium soient les mêmes ;
- de faire jouer la subjectivité des observateurs et le fait qu'un malade pris en charge pour une recherche de ce type soit dans un climat psychologique différent (effet Placébo).

Ces critiques ont, d'ailleurs, été reprises par Lader qui estime indispensable la constitution d'un groupe témoin.

— On pouvait, jusqu'aux résultats récents (cf Supra), répondre à la première objection par des considérations éthiques : il est difficilement envisageable de priver un malade pendant plusieurs mois d'une thérapeutique efficace, la seule solution devient alors non plus la comparaison interindividuelle à un groupe témoin, mais intra-individuelle.

— La seconde objection a été reprise par Isaaksson et Ottosson. Leurs statistiques demeurent aussi significatives.

— A celle concernant les critères de recrutement, Berzewski et Kanowski opposent la nécessité de prendre en compte non seulement les accès exigeant une hospitalisation, mais toute modification thymique justifiant une consultation médicale.

— S'il est difficile d'éliminer l'effet psychothérapique, qui est toujours présent et nécessaire (l'angoisse de la rechute

est suffisamment présente chez tout périodique), il faut cependant remarquer que, chez des malades qui ne prenaient plus de Lithium, mais continuaient à venir aux consultations de post-cure, les rechutes survenaient comme avant traitement. Inversement, la rechute sous Lithium, quand elle est contemporaine d'une lithémie trop basse, semble pouvoir être prévenue par l'ajustement de la posologie. Par contre, elle peut survenir quand la lithémie est normale, voire élevée. L'augmentation du taux sanguin ne semble pas devoir, dans ce cas, enrayer la rechute.

— Les résultats concernant les dépressions récidivantes paraîssent moins significatifs chez tous les auteurs. Il est difficile de conclure sur ce point pour l'instant, l'attitude thérapeutique doit être adaptée au caractère "endogène" de la dépression.

C) Le traitement curatif de l'accès dépressif et des états dépressifs récidivants.

Cade avait d'emblée rejeté le Lithium comme thérapeutique curative de l'accès mélancolique.

Depuis, les résultats rapportés par de nombreux auteurs dans les états dépressifs sont allés dans le même sens :

— une étude en double aveugle menée par Hausen ne fut pas concluante.

— Platman émet le même avis : il compare chez 29 malades l'effet curatif du Lithium à celui de l'Imipramine. La périodicité de la maladie et les invervalles libres constituaient un critère de périodicité.

Après 2 à 4 semaines de placébo, chaque malade recevait au hasard, pour 3 semaines, du Lithium ou de l'Imipramine.

L'amélioration était objectivée par des échelles de dé-

pression. Si pendant la période de placébo, aucune différence significative ne peut être notée, pendant la période thérapeutique tous les malades sont améliorés, mais beaucoup plus par l'Imipramine que par le Lithium. Platman en conclut que le Lithium se comporte comme antidépresseur moyen.

— Par contre, Dyson souligne l'effet curatif du Lithium à propos de 5 observations de dépressions récurrentes, partiellement améliorées par la sismothérapie et la chimiothérapie ; le succès du traitement par le Lithium fut suivi d'une prophylaxie efficace qui persistait au moment de la publication.

— Il semble possible de conclure en adoptant une attitude nuancée :

1° Le rôle du Lithium comme antidépresseur n'a pas été défini clairement. Utilisé seul pour la prévention et le traitement de la dépression, il est souvent inefficace. Toutefois, associé à un antidépresseur tricyclique ou I.M.A.O., il potentialise leurs effets.

2° Des études ultérieures devront préciser s'il est possible d'isoler un sous-groupe de déprimés qui réponde mieux au Lithium qu'aux antidépresseurs.

2.- INDICATIONS DIVERSES

A) La découverte du Lithium a conduit tout naturellement à des essais dans d'autres états d'agitation, en particulier des schizophrènes, des déments, oligophrènes, épileptiques et du délirium.

Les résultats n'en sont pas significatifs, le Lithium ne peut être considéré comme une médication symptomatique de l'agitation.

B) Par ailleurs, il semble avoir donné de bons résultats dans des psychoses paranoïdes, chez des catatoniques, et dans certains états "schizo-affectifs". Compte tenu des précautions

à prendre quand il s'agit d'interpréter les données s'appuyant sur la nosographie psychiatrique étrangère, il semblerait que le Lithium soit efficace dans la prophylaxie de certains états schizophréniques avec troubles thymiques évoluant de façon cyclique, psychoses que l'on peut rapprocher des "psychoses paranoïdes à évolution périodique"décrites par les auteurs français. Il ne modifierait pas le processus dissociatif et n'aurait pas d'action hallucinolytique mais contribuerait à améliorer dans de nombreux cas la "superstructure" affective. Harry-Zall va jusqu'à proposer cette thérapeutique comme test diagnostique dans certains "accès maniaques atypiques".

C) Forssman avoue avoir donné dans une certaine "Lithiomanie" devant les excellents résultats obtenus dans l'accès maniaque. Des 18 observations qu'il présente, il faut retenir l'importance du Lithium dans des tableaux atypiques caractérisés par la Périodicité et la composante "Agressivité" (ce qui est à rapprocher des travaux psycho-physiologiques menés par Mlle Weischer - cf Infra).

Baastrup rapporte quelques succès du Lithium au long cours. Il pourrait modifier la personnalité obsessionnelle "telle qu'elle a été décrite par Pierre Janet". Ce type de personnalité répondant parfois au Lithium. L'amélioration se caractérise par un "besoin moins prononcé de suivre des règles strictes de ponctualité".

D) Chez l'enfant, Lindström retient l'efficacité du Lithium dans les états d'agitation des oligophrènes sous-tendus par l'agressivité et Lyttkens toutes les formes d'agressivité chez l'enfant.

Mme Annell rend compte des effets du Lithium chez 12 enfants âgés de 10 à 18 ans, présentant des "troubles mentaux périodiques" qui se caractérisent par des phases d'impulsivité. Beaucoup sont dans une période péri-pubertaire et "vivent dans des conditions familiales peu satisfaisantes". L'amélioration est assez homogène et survient à partir du 8ème jour.

E) De ces résultats, encore disparates et peu fidèles, dans des indications autres que la psychose maniaque-dépressive, il faut cependant retenir que le Lithium :

— ne constitue pas la thérapeutique des états d'agitation ;

— paraît indiqué, là où se retrouve la composante "Agressivité" ;

— donne de bons résultats dans certains états "schizo-affectifs" périodiques ;

— semble devoir étendre ses indications à la psychiatrie infantile.

V - TECHNIQUE DE LA CURE

Toute chimiothérapie efficace est une agression biologique susceptible de faire apparaître, outre l'effet thérapeutique souhaité, des effets secondaires. Les sels de Lithium n'échappent pas à cette règle : c'est dire la nécessité de modalités d'administration précises qui constituent la meilleure prophylaxie de tout incident.

1.- MODALITES D'ADMINISTRATION

A) Conditions de prescription

Nous aurons uniquement en vue les conditions de prescription concernant le traitement préventif des rechutes. Le traitement à visée curative en constitue un cas particulier - avec des précautions, contre-indications et possibilités d'association identiques - puisque la prescription est dans ce cas temporaire.

La cure est continue et illimitée ; c'est un principe essentiel. Certains l'interrompent un jour par semaine et vérifient à cette occasion la concentration sérique.

Le traitement peut être commencé pendant ou à la fin d'un accès maniaque ou dépressif, ou entre deux accès. Il peut être associé à toute autre thérapeutique (antidépresseurs tricycliques et I.M.A.O., neuroleptiques ou tranquillisants, sismothérapie). Baldessarini et d'autres auteurs le font systématiquement quand il s'agit d'un épisode dépressif.

L'indication d'ordre psychiatrique posée, il est nécessai-

re de prévoir un bilan préalable appréciant :

-- l'état général (prise de poids ou amaigrissement, bilan biologique) ;

— les différents appareils d'un point de vue fonctionnel, physique, paraclinique et en particulier :

. fonction digestive : à la recherche d'une intolérance, d'un passé ulcéreux ou gastritique ;

. fonction cardiovasculaire : la petite insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle modérée ne sont pas une contre-indication, mais l'électro-cardiogramme doit être surveillé ;

. fonction rénale : qui doit comprendre la recherche d'une infection urinaire, d'une atteinte rénale (azotémie, ionogramme sanguin, clearance à la créatinine endogène, protéinurie et urée urinaire de 24 h., culot urinaire). La présence d'une albuminurie constituait, il y a quelques années, une contre-indication absolue au traitement. Il n'en est plus de même aujourd'hui, mais ces malades doivent être particulièrement surveillés, et la prescription adaptée aux possibilités d'élimination.

— La recherche d'une comitialité : des manifestations cliniques ou électro-encéphalographiques de comitialité doivent faire envisager une telle thérapeutique avec beaucoup de prudence.

— Enfin, le calcul de la "clearance renale au Lithium" peut faciliter la conduite du traitement. Ce paramètre est une constante pour chaque malade, mais variable de l'un à l'autre. Il existe peu de contre-indications absolues, mais beaucoup d'exigences en matière de surveillance.

B) Présentations

a) De très nombreux sels de Lithium peuvent être préparés (acétate, benzoate, bromure, carbonate, chlorure, citrate, gluconate, salicylate, succinate...) la seule préparation injectable, citée par Duc, est le succinate, elle ne semble pas avoir été mise à profit en psychiatrie. A notre connaissance, la seule spécialité française est le Gluconate de Lithium (Labcatal), mais les indications - de par son faible dosage - intéressent plus les homéopathes que les psychiatres. Il serait cependant question d'expérimenter une forme soluté à usage psychiatrique.

b) Le tableau ci-joint, établi par M. Schou, donne la liste des préparations actuellement commercialisées à l'Etranger. Pour chaque préparation, il est possible de connaître le délai d'action-instantané ou retardé du produit la concentration en ions lithium, le sel utilisé et sa quantité en mgr par unité de prescription, ainsi que le pays d'origine.

c) Le Carbonate, l'Acétate et le Citrate, donnés per os, représentent en fait les trois formes d'administration les plus courantes. Les préférences sont question d'école, mais il semble que le Carbonate soit le plus répandu. Certains passent de l'un à l'autre pendant la cure. Outre leurs avantages et inconvénients réciproques, il faut tenir compte de leur concentration en Lithium qui rend pratique la notion de milliéquivalent (meq).

d) Préparations à effet retard (cf tableau) : des préparations particulières à effet prolongé (carbonate, sulfate) plus qu'à effet retard permettent d'une part de réduire le nombre de prises à deux par jour environ, et surtout d'éviter les pics de concentration en lithium qui suivent de peu son absorption et susceptibles d'induire des effets secondaires passagers mais désagréables (cf Infra). Leur maniement paraît cependant plus délicat et ils ne doivent pas, de toutes façons, être prescrits d'emblée.

M. Schou PREPARATIONS DE LITHIUM ACTUELLEMENT SUR LE MARCHE (à suivre)

Nom commercial	Type	Milliéquivalent de Lithium/ comprimé ou cachet	Sel	Dosage du comprimé ou cachet (en sel)mgr	Origine
- Camcolit	Standard	6.8	Carbonate	250	Angleterre
- Carbolith	Standard	8.1	Carbonate	300	Canada
- Demalit	Standard	8.1	Citrate	763	Finlande
- Eskalith	Standard	8.1	Carbonate	300	U.S.A.
- Hypnorex	A effet retard	10.8	Carbonate	400	Allemagne
- Licarb	Standard	8.1	Carbonate	300	Canada
- Lithane	Standard	8.1	Carbonate	300	U.S.A.
- Lithonate	Standard	8.1	Carbonate	300	U.S.A.
- Lithionit Duretter	A effet retard	6.0	Sulfate	330	Suède
- Lithium	Standard	3.9	Glutamate (mono)	600	Italie
- Lithium Duriles	A effet retard	6.0	Sulfate	330	Allemagne
- Lithium Scharffenberg	Standard	4.1	Adipate	630	Allemagne
- Lithizine	Standard	4.0 & 8.1	Carbonate	150 & 300	Canada
- Litho-Carb	Standard	4.0 & 8.1	Carbonate	150 & 300	Canada
- Liticar	Standard	8.1	Carbonate	300	Finlande
- Litin Capsule	Standard	8.1	Carbonate	300	Turquie

M. Schou PREPARATIONS DE LITHIUM ACTUELLEMENT SUR LE MARCHE (suite et fin)

Nom commercial	Type	Milliéquivalent de Lithium/ comprimé ou cachet	Sel	Dosage du comprimé ou cachet (en sel) mgr	Origine
- Litu	Standard	8.1	Carbonate	300	Finlande
- Neurolepsin	Standard	8.1	Carbonate	300	Autriche
- Priädel	A effet retard	10.8	Carbonate	400	Angleterre
- Quilonum	Standard	8.1	Acétate	536	Allemagne
- Quilonum retard	A effet retard	12.2	Carbonate	450	Allemagne
- Lithii carbonatis Dak	Standard	8.1	Carbonate	300	Danemark
- Lithii citratis Ph.D.	Standard	5.3	Citrate	500	"Pharmacopea Nordica Scandinavica"

SEL	PRESENTATION	PARTICULARITES
Carbonate	Comprimés à 300 mgr (19 % de Li) = 8 meq	- Faible solubilité - Bonne tolérance
Acétate	Comprimés à 536 mgr (10 % de Li) = 8 meq	- Solubilité moyenne - Bonne tolérance
Citrate	Variable (9,5 % de Li)	- Solubilité moyenne - Tolérance moyenne - Concentration sérique stable.

C) Posologies

La posologie est fractionnée en 3 prises quotidiennes, au besoin plus étalées. Le chlorure de sodium était systématiquement prescrit en association (1 à 2 gr), il est surtout conseillé d'éviter un régime désodé. La posologie paraît constante pour un traitement prophylactique, précédée d'une dose d'attaque pour un traitement curatif. Elle est semi-progressive. Il est conseillé de commencer par environ 16 meq de Lithium par jour (= 600 mgr de Carbonate) puis 24 meq (900 mgr de Carbonate) après avoir obtenu le résultat de la première lithémie qui doit être faite au 7ème jour, puis au moins toutes les semaines pendant le premier mois.

— Traitement curatif de l'accès maniaque

Elle se situe entre 25 et 50 meq par jour (c'est-à-dire entre 3 et 6 comprimés pourdu carbonate de Li dosé à 300 mgr/comprimé). Elle est maintenue pendant cinq à sept jours, puis diminuée de façon à rejoindre les posologies du traitement

prophylactique. De toutes façons, il ne paraît pas nécessaire de dépasser un taux de 50 meq/jour.

— Traitement préventif de la psychose maniaque dépressive

La posologie "au long cours" pour un homme de 70 kg se situe aux environs de 25 meq/jour. Si le poids du malade est plus important, il faut adapter la prescription en conséquence (jusqu'à 36 meq environ).

La variation interindividuelle est la règle, les doses nécessaires pour maintenir un taux approprié varient de 100 à 200 %, c'est dire l'importance du contrôle sérique du Lithium, donc de la détermination de la Lithémie.

D) Détermination de la "Lithémie"

Cet examen, de réalisation simple, peut s'effectuer par spectrophotométrie de flamme ou spectroscopie d'absorption atomique. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients, mais elles sont précises et relativement simples. Le prélèvement est fait habituellement par ponction veineuse (5 à 10 cm3 environ, mais quand l'abord veineux est délicat, qu'il s'agisse d'enfants ou d'obèses, on peut utiliser la technique du micro-prélèvement capillaire au lobe de l'oreille ou à la pulpe du doigt), sur anticoagulant (les anticoagulants contenant du Lithium-Héparinate ou Oxalate de Lithium doivent être évités car ils constituent une source d'erreur). Le prélèvement peut d'ailleurs se faire également sur tube sec. Il a lieu avant la prise médicamenteuse du matin car la concentration dans le plasma est maxima une à deux heures après celle-ci et le pic en est variable. La Lithémie doit se situer entre 0,8 et 1 meq/l, ce qui permet de prévoir une concentration nycthémérale moyenne de 1,1 meq. Elle ne doit pas être inférieure aux taux de 0,6 meq/l qui marque le seuil d'efficacité ni atteindre 1,4 meq/l qui marque le seuil de toxicité. Il faut savoir qu'un traitement interrompu depuis 24 ou 48 heures fait chuter la lithémie de moitié

E) Surveillance et Evolution

La surveillance en début de traitement est très importante : elle restera d'ailleurs capitale tout au long de l'évolution. Elle portera sur :

— L'appréciation de l'équilibre thymique mais aussi des sentiments qu'éprouve le malade face à cette nouvelle théra peutique susceptible, au début du moins, d'atténuer et de modifier sans les faire disparaître totalement, les modifications de l'humeur.

— L'interrogatoire fonctionnel et l'examen clinique à la recherche des effets latéraux dont nous parlerons plus loin, leurs circonstances d'apparition, leur rythme et leur évolution dans le sens d'une atténuation ou d'une aggravation.

— Des contrôles biologiques relativement limités, contemporains du dosage de la lithémie (Azotémie, glycémie, ionogramme sanguin, chimie urinaire).

— Un contrôle électro-encéphalographique qui est rarement cité par les auteurs mais qui est susceptible de fournir des informations utiles puisque les tracés les plus anormaux répondent aux doses les plus élevées de Lithium et aux signes d'intoxication les plus nets. L'intérêt de cet examen avait été souligné par Passouant, Duc et Maurel.

L'évolution

Le traitement, mis en route à l'hôpital le plus souvent, se poursuit en ambulatoire. Les contrôles sériques sont alors espacés tous les mois, puis tous les 3 ou 6 mois, mais il est nécessaire de revoir le malade assez fréquemment, tant au niveau de l'entretien que du bilan clinique, selon un rythme de 15 jours à 3 mois qui doit, en fait, s'adapter à chaque cas particulier.

Parfois le psychiatre rencontre des difficultés à faire admettre un traitement au long cours. Le malade sentant qu'il

va bien, l'arrête (Schou et Baastrup). La rechute survient alors dans des délais variables et la reprise du traitement s'avère nécessaire.

Des rechutes peuvent également se produire sous traitement. Si la lithémie - pratiquée assez rapidement - montre un taux inférieur au seuil d'efficacité (0,6 meq/l), l'ajustement de la posologie à toutes chances d'éviter un nouvel accès.

Si la lithémie se situe dans les limites de la normale, il paraît inutile d'augmenter la posologie. Il faut admettre que des malades puissent rechuter sous Lithium, surtout pendant les six premiers mois de traitement. En général, les accès sont dans cette éventualité de plus courte durée et de moindre intensité. Ils témoignent d'une adaptation progressive à la thérapeutique et justifient l'adjonction de thymo-analeptiques.

D'une façon générale, il faut savoir que les sels de Lithium, comme tout autre traitement au long cours représentent une certaine charge pour le malade qui sera à même d'en apprécier le bien-fondé par une estimation des avantages et inconvénients relatifs que lui apporte cette thérapeutique. Plus que tout autre psychotrope, il est nécessaire d'obtenir "l'assentiment à la thérapeutique" tel qu'il a été décrit par G.M. Delpretti. La coopération entre le médecin et son malade, pour un traitement à visée prophylactique par les sels de Lithium, est une condition non seulement importante mais indispensable.

2.- LES EFFETS SECONDAIRES ET LES SIGNES D'INTOXICATION

L'importance de ce sujet - il conditionne en partie le désintérêt manifesté pour le Lithium en France - mérite qu'on s'y arrête.

Les effets secondaires peuvent être divisés en deux groupes :

- Les effets latéraux, primo secondaires et tardifs,
- l'intoxication avec ses divers degrés.

A) Les effets latéraux

Ils sont nombreux, polymorphes, laissant une part très importante aux facteurs individuels (Teulie). Certains sont indiscutablement liés à la thérapeutique, ce qu'affirme la convergence des observations. D'autres le sont moins sûrement et reposent le problème de la paternité des accidents survenant pendant une chimiothérapie.

La classification en effets primo-secondaires et tardifs n'est pas toujours exacte, mais elle est pratique.

a) Les effets primo-secondaires

— Certains sont le fait de tout traitement par le Lithium. Ils sont "l'équivalent" du syndrome d'imprégnation neuroleptique("neurolithique") :

. Tremblements fins des extrémités, d'attitude et d'action gênant parfois l'écriture et le travail manuel,

. malaises légers, vertiges

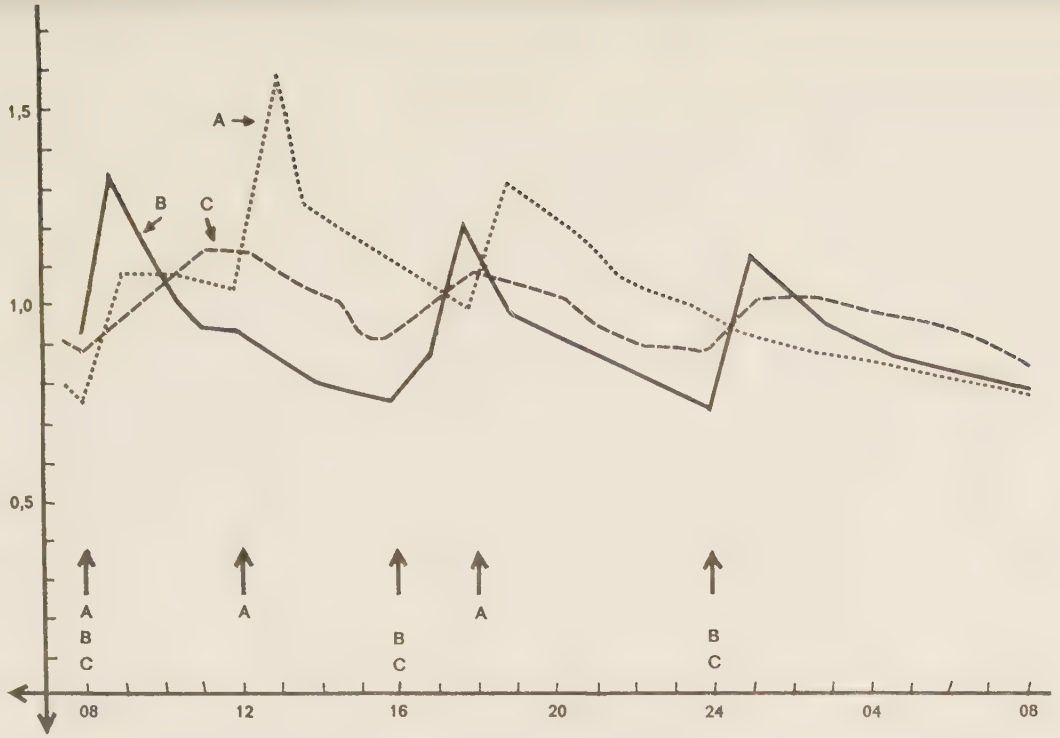
. troubles digestifs (coliques, nausées, diarrhée ou constipation)

. fatigabilité, sensation d'engourdissement, faiblesse musculaire et tremblement digital

. soif, polyurie, anorexie ou boulimie, sécheresse de la bouche

. recrudescence de l'activité onirique.

Ils coïncident avec les pics des lithémies et dépendent plus du gradient d'augmentation de la lithémie que de son



VARIATIONS DE LA LITHEMIE SUR UN NYCTHEMERE EN FONCTION DE L'HORAIRE D'ADMINISTRATION ET DU TYPE DE PREPARATION

A = 12 meq de Li à 8 h.oo, 12 h.oo, 18 h.oo

B = 12 meq de Li à 8 h.oo, 16 h.oo, minuit

C = 12 meq de Li (Préparation-retard) à 8 h.oo, 16 h.oo, minuit

(Résultats publiés par Amdisen in Acta Psychiatrica Scandinava, 1969 : suppl.207, 55-57)

niveau. Certains sont donc passagers et devraient pouvoir être supprimés par l'administration de "tablettes-retard - (c'est-à-dire à absorption plus lente, n'exigeant qu'une ou deux prises par jour), ou par le fractionnement des doses comme l'ont proposé Jonsson et Sedval en 1967. La lithémie est dans ce cas plus stable. (cf tableau).

Ils apparaîssent à l'instauration du traitement et disparaîssent en quelques jours ou quelques semaines. Ils peuvent parfois persister plus longtems, mais le plus souvent les malades s'en accomodent, compte tenu de l'amélioration que leur procure le traitement.

— D'autres persistent plus longtemps ou apparaîssent dans un délai de quelques semaines :

. tremblement fin, parfois trémulations des muscles du tronc, exceptionnellement tendance au micrographisme ;

. Helmchen signale une myopathie paroxystique et rapidement régressive, survenue au bout de deux mois de traitement : la kaliémie était à 3,6 meq/l (le Lithium n'a pas habituellement d'effet hypokaliémiant. Ce point de différencie des psychotropes qui entraînent au long cours de tels effets secondaires comme le souligne R. Escoute dans sa thèse) ;

. chute de cheveux (chez un malade de Berzewski, massive, passagère, elle survient au 5ème mois de traitement, un autre auteur la mentionne plus précocément et la décrit comme étant partielle "chevelure clairsemée") ;

. phénomènes allergiques :

- œdème des pieds, des mains, des jointures,
- œdème de Quincke survenu 2 heures après les deux premières tablettes, disparaîssant à l'arrêt du traitement (Sven Valbo),
- sensibilisation à la drogue : reprise d'un exanthème après

trois semaines de Lithium chez une femme allergique. Pour d'autres, les mêmes troubles toxiques apparaîssent ultérieurement pour des doses moindres,

- prurit généralisé chez deux malades (Furlong)
- l'aggravation d'un acné a été parfois signalée.

b) Les effets tardifs

— Les modifications de poids : pratiquement toujours dans le sens d'une prise de poids, en général modérée mais qui peut parfois dépasser 10 kilogs en quelques mois. Le mécanisme en est mal connu d'autant qu'il ne s'y associe pas toujours d'hyperoxie.

— Les effets thyroïdiens :

Schou et Amdisen ont insisté sur l'effet goitrigène des sels de Lithium. Sur 300 malades, ils relèvent 12 goitres (4 %) apparus dans un délai moyen de 5 mois à 2 ans, en général euthyroïdiens. Il étaient en majorité de volume modéré, mais 2 ont entraîné des signes de compression et ont donc justifié une thyroïdectomie.
L'arrêt du traitement amena dans trois cas une disparition du goitre en quelques mois. Une diminution de volume fut obtenue chez 3 autres malades avec de petites doses d'extrait thyroïdien.

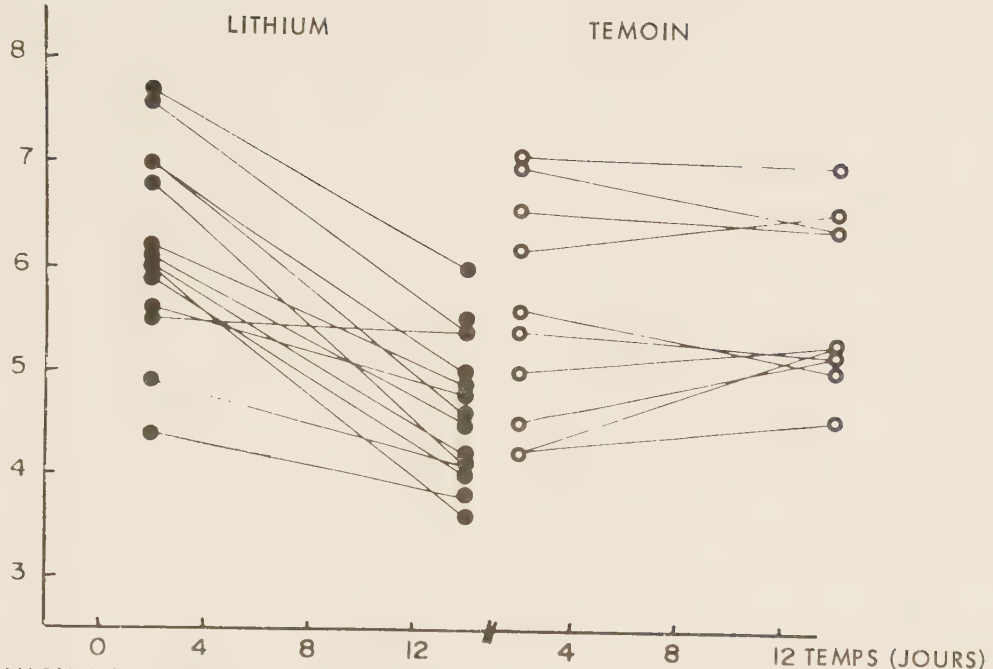
Fieve et Platman en retrouvent 9 chez 120 malades. Ils soupçonnent un trouble du métabolisme du magnésium.

Cooper relève, chez des malades traités par les sels de Lithium depuis 4 mois, mais sans goitre :

. une augmentation de la fixation thyroïdienne,

. une diminution de la thyroxine libre,

. une diminution du taux d'iode lié aux protéïnes.



VARIATION DU P.B.I. EN FONCTION DU TEMPS SOUS LITHIUM
(D'après Sedvall - in Acta Psychiatrica Scandinava : 1969, 207 , 59-66)

Sedvall procédant à une étude systématique de psychoses maniaque-dépressives traitées par les sels de Lithium constate que, de façon significative, par rapport à un groupe témoin : (cf tableau)

. le PBI s'abaisse pendant le traitement, se normalise ensuite ;

. la courbe de fixation traduit une hyperfixation de 10 % au moins ;

. la triiodothyronine ne varie pas.

Cet auteur estime qu'il n'est pas possible pour l'instant d'en tirer des conclusions, mais suggère que le Lithium pourrait modifier la captation de l'iode. L'effet thyroïdien du Lithium est très probablement complexe, agissant à la fois sur la captation de l'iode et la libération de T3 et T4

— L'effet tératogène :

Toute thérapeutique prescrite en période d'activité génitale fait se demander s'il n'existe pas de risque d'induction d'une anomalie chromosomique ou d'un effet tératogène.

Szabo administre du carbonate de Lithium à des souris gestantes : les souriceaux sont porteurs de division palatine mais les doses capables de déclencher l'apparition de telles malformations sont, rapportées de la souris à l'homme, nettement supérieures aux doses toxiques.

Johansen ne trouve aucune malformation chez des ratons dont les mères ont, pendant toute la durée de la gestation reçu des sels de Lithium à une posologie telle qu'elle réalise une concentration sanguine de 1 à 2 meq/l. La concentration sérique du fœtus est égale à la moitié de la concentration maternelle, ce qui implique que les sels de Lithium passent la barrière placentaire.

Chez l'homme, aucune observation de malformation n'a

été faite. Satloff cite le cas d'une mère qui a successivement mis au monde 6 enfants normaux alors qu'elle était sous lithium.

Fries rapporte celui d'un enfant né en bonne santé : sa mère avait pris pendant les trois premiers mois de grossesse entre 600 et 1350 mgr de Lithium par jour. Schou procède d'ailleurs actuellement à une enquête visant à rassembler les observations d'enfants nés de mère sous Lithium.

Il faut enfin signaler que l'élimination du Lithium se fait également par le lait. Sa concentration y est le tiers de la concentration maternelle.

Friedrich et Nielsen, recherchant des anomalies chromosomiques, ont mené une étude in vitro sur des leucocytes de 48 heures prélevés chez un homme de 44 ans en bonne santé. Les sels de Lithium étaient ajoutés aux cultures. La fréquence des cellules hyperploïdes devient significativement différente du groupe contrôle à partir de 2,4 meq. La toxicité pour les chromosomes apparaît, uniquement pour des doses supra-physiologiques, peu éloignées cependant du seuil de toxicité.

Enfin de nombreux chercheurs avaient noté, ce qui demeure inexpliqué, une différence de toxicité selon le sexe ; les rats mâles se montrant par exemple plus vulnérables que les femelles (Andreoli).

Berzewski et Kanowski soulignent dans cette même optique que la diarrhée suivie de constipation paraît réservée à la femme de même que les exanthèmes prurigènes. La chute des cheveux est, par contre, plus importante chez l'homme.

Il est donc, en l'état actuel de nos connaissances, difficile de conclure sur la possibilité d'administrer des sels de Lithium à une femme enceinte ou à un homme désireux de procréer. Il est certain qu'aucun effet tératogène n'a jusqu'à présent été constaté, mais dans l'attente de travaux plus pré-

cis, il est nécessaire d'adopter une politique de prudence adaptée à chaque malade.

B) L'intoxication et ses divers degrés

Elle survient quand l'administration de Lithium dépasse les possibilités d'élimination, ce qui a pour conséquence une accumulation dans les tissus et, à partir d'une certaine concentration, une intoxication.

Chez l'homme, cette intoxication atteint essentiellement le système nerveux central alors que cœur et rein ne sont que modérément touchés.

Cleaveland avait été le premier, en 1913, à recueillir l'auto-observation d'une intoxication par 8 grammes de chlorure de Lithium et il notait : "vertiges, bourdonnements d'oreille, amblyopie, tremblement et asthénie musculaire".

On peut résumer ainsi l'intoxication grave publiée en 1955 par Daumezon : "état de stupeur avec mutisme, oppositionnisme, mouvements cloniques à la moindre tentative de mobilisation, incontinence sphinctérienne, refus d'aliments, troubles végétatifs aigus ayant fait craindre pour la vie du malade".

D'une façon générale, l'intoxication se développe progressivement même quand elle est consécutive à une ingestion massive pour tentative d'autolyse. On peut distinguer 3 stades, les deux derniers se différenciant plus difficilement :

a) L'intoxication légère

Les signes cliniques sont à peu près identiques aux effets latéraux, avec dysarthrie parfois importante

Peuvent s'y associer des modifications passagères de l'E.C.G. (aplatissement de T.) et de l'E.E.G. (activité théta avec amplitude augmentée) survenant parfois chez des malades

qui ne montrent aucun signe clinique d'intoxication. La seule modification biologique était alors une augmentation de la magnésémie.

Ce degré d'intoxication apparaît pour des concentrations atteignant 2 meq, mais cette frontière n'est pas stricte, et de nombreux patients ont une lithémie oscillant entre 2 et 3 meq sans signes cliniques alors que d'autres montrent de discrets signes à 1,5 meq.

L'apparition d'une intoxication "légère" impose une réduction des doses et de nouveaux contrôles.

b) L'intoxication massive et confirmée

Nous prendrons pour référence un travail effectué par Schou à propos de 8 intoxications survenues au Danemark entre 1953 et 1967.

— La symptomatologie était polymorphe mais intéressait surtout le système nerveux central.

- Le système nerveux central :

. troubles de la vigilance que l'on peut assimiler à un coma vigil,

. agitation,

. hypertonie et hyperéflexie ostéo-tendineuse, fasciculations,

. tremblement de grande amplitude, parfois nystagmus,

. crises de "contracture", assymétriques, intéressant un ou plusieurs groupes musculaires de localisation variable, avec phénomènes d'hyper-extension des bras et des jambes, de retraction forcée des paupières survenant spontanément ou déclenchées par un stimulus, durant quelques secondes,

. crises comitiales dans deux cas,

. exceptionnellement apparaîssent des signes déficitaires localisés qui peuvent en imposer pour un accident vasculaire cérébral,

. l'électro-encéphalogramme, pratiqué chez 3 malades, avait montré une diminution de l'activité alpha, une augmentation de l'activité théte et delta (parfois maxima dans les régions frontales), des périodes d'activité béta et des "sharp waves",

. le fond d'oeil, la ponction lombaire et l'artériographie, non systématiquement pratiqués, n'ont jamais montré d'anomalies.

- Le rein :

. aucun signe clinique de coma urémique ne fut noté, tout au plus une oligurie,

. l'azotémie ne dépassa jamais 0,80 gr alors que la créatinine sérique était augmentée,

. trois malades eurent une protéinurie transitoire.

- Le cœur :

. parfois des troubles du rythme, sans modification de la pression artérielle,

. a l'électro-cardiogramme, un aplatissement ou une inversion de T en D1, D2.

- Constantes générales et biologiques :

. Il ne fut pas noté de tendance à l'acidose ou à l'alcalose,

. les concentrations du sodium et du potassium sanguin n'étaient pas modifiées mais chez quelques malades, le sodium était augmenté probablement en raison de la prescription de chlorure de sodium.

— L'évolution

. La chute de la lithémie fut à peu près exponentielle

dans tous les cas le temps de demi-élimination se situant entre 30 et 100 heures. Le dernier symptôme disparaissait quand la concentration sérique descendait à 0,1 meq/litre.

. Si l'intoxication grave peut durer plusieurs semaines, Schou rapporte que deux malades sont décédés rapidement, un autre secondairement ; tous les trois de complications pulmonaires. Une telle éventualité paraît classique.

. Les cinq autres malades de Schou se sont améliorés progressivement. Les signes d'intoxication ont disparu en 8 à 17 jours après l'arrêt du Lithium, mais chez un malade des mouvements anormaux et chez un autre des troubles de la mémoire ont pu être notés pendant quelques semaines encore. En aucun cas l'intoxication n'a eu d'effet durable.

— Le traitement

fut essentiellement symptomatique du coma et basé sur l'élimination du Lithium (alcalinisation des urines, administration de chlorure de sodium, d'aminophylline).

Andisen rapporte une observation où l'hémodialyse a permis de sauver le malade. La lithémie était à 3 meq avant l'épuration, à 0,7 meq en fin d'épuration, à 1,4 meq quelques heures plustard.

Hawkins signale un cas d'intoxication (lithémie : 3,7 meq) avec issue mortelle malgré la dialyse (qui avait amené la lithémie à 1,6 meq).

— On peut, en conclusion, faire deux remarques :

— L'impact, dans l'intoxication par les sels de Lithium est difficile à préciser. Les manifestations neurologiques laissent supposer une atteinte cortico-sous corticale. L'atteinte rénale était classique, vérifiée anatomiquement chez le chien et le rat, elle paraît secondaire chez l'homme. Ce type d'intoxication semble devoir être rapproché des antidépresseurs tricycli-

ques. Même si toutes les possibilités d'élimination sont mises en œuvre, il semble que le Lithium, une fois accumulé, ne s'élimine que progressivement : dans ce cas la lithémie ne saurait refléter la concentration tissulaire.

— L'intoxication par les sels de Lithium est très rare : la statistique de Schou s'étale sur 15 ans.
Parmi ses 8 malades, beaucoup avaient constitué une infection urinaire chronique. Un seul avait moins de 50 ans, deux plus de 70 ans, aucun n'avait été contrôlé depuis peu de temps. Pour l'un, il s'agissait d'une absorption massive lors d'une tentative de suicide, pour les autres l'intoxication s'était établie en une semaine environ.

C) Conclusion générale

Ce long développement ne doit pas nous abuser sur l'importance des effets latéraux et d'intolérance et sur la fréquence des intoxications. Schou pouvait écrire qu'après 12 ans de traitement par les sels de Lithium, il n'avait jamais noté d'évolution démentielle.

Augen, sur un total de 1000 malades environ, n'a relevé aucun accident mortel. Un de ses malades a pu vivre un an en Ethiopie sans abandonner la thérapeutique. Il adaptait lui-même la posologie en fonction des effets secondaires, et des épisodes fébriles qu'il eut à traverser.

La question reste enfin posée des possibilités de sensibilisation aux sels de Lithium et de la potentialisation éventuelle de leurs effets secondaires par les thymo-analeptiques, en particulier du tremblement.

La prévention des intoxications devra s'appuyer sur trois points :

1.- La sélection préalable des malades en fonction des contre-indications somatiques, rénales en particulier.

2.- Un dosage des sels de Lithium adapté à l'âge et à la clearance rénale, puis aù contrôle successif des lithémies

La lithémie constitue en effet pour chaque malade un critère précieux car, si les niveaux pour lesquels peut apparaître une intoxication sont variables, ils demeurent assez fixes pour chaque malade. Il existe un véritable parallélisme entre lithémie et signes d'intoxication. L'administration concomitante de chlorure de sodium sera systématique.

3.- Une information détaillée sur la nature et la diversité des effets secondaires tant au niveau du malade que de l'entourage. On retiendra surtout l'importance :

- d'une sensation de fatigue et d'abattement,
- d'un tremblement qui devient important,
- d'une dysarthrie avec obnubilation intellectuelle,
- de vomissements et de diarrhée. Ces signes digestifs font partie de l'intoxication mais les troubles du transit digestif peuvent eux-mêmes induire et catalyser une intoxication chronique.

Il est important de savoir, du moins tant que les sels de Lithium ne seront pas entrés dans la pratique courante, qu'un malade doit être strictement prévenu de la survenue possible de telles complications. Deux attitudes devront alors lui être conseillées : soit en informer son médecin de famille en précisant qu'il reçoit un traitement au long cours, soit demander conseil au psychiatre qui a prescrit le Lithium.

VI. ETUDE SYNTHETIQUE

1.- QU'APPORTENT LES SELS DE LITHIUM A LA PSYCHO-PHARMACOLOGIE ?

Cette question peut se poser à deux niveaux : celui de la thérapeutique proprement dite, mais aussi celui des notions nouvelles que le Lithium introduit en psycho-pharmacologie.

A) Les sels de Lithium et la thérapeutique Psychiatrique

Il convient de se demander si l'évolution de la psychose maniaque-dépressive traitée par les thérapeutiques biologiques contemporaines peut être considérée comme satisfaisante ou si les sels de Lithium marquent, au contraire, un progrès dans la cure des accès aigus, dans la prévention des rechutes, dans la qualité des guérisons.

a) Traitement curatif

L'apport des sels de Lithium aux accès dépressifs ne paraît pas concluant pour l'instant et de nouvelles recherches s'avèrent nécessaires dans ce domaine.

Dans l'accès maniaque par contre, les neuroleptiques, les tranquillisants et la sismothérapie conservent la juste réputation de thérapeutiques efficaces mais si l'on en croit de nombreux travaux, ceux de Schou, de Wharton, d'auteurs français et d'autres, le Lithium paraît pouvoir conduire à de bons résultats, c'est-à-dire à une normalisation de la thymie

et à une sédation de l'agitation, là où les autres thérapeutiques n'agissent parfois que de façon incomplète. Cet aspect de la thérapeutique même s'il ne constitue pas la raison d'être des sels de Lithium ne doit pas être négligé et paraît de plus en plus fréquemment mis à profit dans les accès maniaques traînants ou mal contrôlés par les autres thérapeutiques biologiques.

b) Traitement prophylactique

Les modalités cliniques d'évolution et le pronostic à long terme de la psychose maniaque dépressive ont toujours été des sujets âprement discutés : "C'est, nous dit H. Ey, une controverse sans cesse alimentée que celle qui s'établit périodiquement depuis cent ans dans toutes les sociétés psychiatriques et qui porte sur la question de savoir quels sont le sort et la fin des malades atteints de psychose maniaque dépressive".

Si l'on considère comme particulièrement redoutables la répétition très fréquente des crises entravant l'existence normale des sujets et le passage à la chronicité, il faut bien admettre que la sismothérapie, bientôt secondée ou remplacée par la chimiothérapie, ont partiellement amputé son caractère "accidentel" et étalé son évolution périodique. Les descriptions de Falret et Baillarger sont parfois éloignées de celles que nous recueillons dans les services de Psychiatrie.

Bardenat, dans une récente étude, a montré qu'il existait malgré l'éventail thérapeutique, des psychoses maniaque-dépressives évoluant vers la chronicité et vers une forme particulière, circulaire continue, à alternances plus ou moins régulières. Différents éléments, cliniques, organiques, physiologiques, thérapeutiques, peuvent favoriser cette évolution défavorable.

E. Lotz retient surtout les éléments thérapeutiques en soulignant que les limites de la psychose maniaque-dépressive sont devenues de plus en plus floues, son évolution imprévisible, et ce depuis l'application de la chimiothérapie. Elle s'appuie sur deux groupes d'observations :

— malades âgés qui n'ont pu bénéficier de la thérapeutique moderne au début de la maladie et malades plus jeunes qui ont été traités d'emblée.

Ses conclusions sont les suivantes : " l'introduction de la chimiothérapie et de la sismothérapie a induit :

. une atténuation rapide de l'acmé des accès,
une précipitation des épisodes de manie et de mélancolie,
. une réduction des intervalles libres,
. une multiplication des états mixtes.

Au terme de l'évolution, les intervalles libres disparaîssent au profit de périodes de grande fragilité thymique difficilement contrôlables. Cette séméiologie oblige à augmenter la posologie des neuroleptiques ou des anti-dépresseurs, sans pour cela obtenir l'efficacité désirée. La réinsertion socio-familiale devient de plus en plus délicate, bien que les malades ne soient ni déments, ni dissociés, ni délirants".

Mademoiselle Lotz, sans tenir compte de la façon dont la chimiothérapie ou la sismothérapie ont pu être prescrites, en conclut qu'en l'endiguant et en la décapitant, ces thérapeutiques ôtent à la crise maniaque ou mélancolique sa valeur de résolution libératrice, et ne lui permettent plus d'assumer son rôle cathartique.

Borel en vient aux mêmes conclusions : "Depuis une dizaine d'années, les neuroleptiques ont complètement bouleversé cette évolution jadis individuellement si régulières. A la rapide guérison des accès fait pendant leur retour non moins rapide : le rythme naturel de la psychose est détruit Elle ressurgit sans cesse. La thérapeutique prétend juguler l'accès, le refouler, le comprimer. Dès que cette action se relache, il revient".

K. Romaszewska dans un article récent, a fait une étude comparative des psychoses maniaque-dépressives traitées ou non par les thérapeutiques biologiques habituelles, tant au

niveau des symptomes de l'accès que des intervalles. Elle en conclut que les intervalles sont plus courts que ceux des malades non traités. Cette différence est moins importante pour la sismothérapie utilisée seule que pour les thérapeutiques combinées Ces remarques l'amènent à la recherche de moyens qui pourraient efficacement pallier ce type d'évolution, le carbonate de lithium tout particulièrement.

Les sels de Lithium devraient donc être aussi appréciés qu'ils ont été attendus, d'autant que Duchenne et Azoulay écrivaient : "la question, si importante et si fréquemment posée par les malades ou leurs familles, des moyens susceptibles de prévenir les rechutes de la psychose maniaque dépressive, n'a reçu jusqu'ici aucune information satisfaisante".

Une prophylaxie a cependant été tentée par les antidépresseurs ou la sismothérapie. A travers les données de la littérature les sels de Lithium nous paraîssent, de façon générale, préférables, restriction faite sans doute des épisodes dépressifs.

— Comparaison avec la sismothérapie

Geogehan pratique une sismothérapie prophylactique mensuelle après guérison des épisodes. Avec un recul de 5 ans, il n'a de rechutes que chez 3 malades sur 13, alors que tous avaient eu avant traitement deux rechutes dans les cinq années précédentes. Ce rapport mentionne cependant la répugnance des malades à subir régulièrement cette thérapeutique.

Karliner et Werheim publient sur ce même sujet en 1965 une statistique difficile à interpréter car il s'agissait aussi bien de maniaco-dépressifs que de schizophrènes. Même si un tel traitement s'avérait fort intéressant, Schou estime que la possibilité de troubles mnésiques résiduels constitue un gros handicap.

Kalinowsky estime que le Lithium est très nécessaire pour

la prophylaxie des psychoses affectives bipolaires. Mais pour ceux qui le refusent, il maintient l'usage de la sismothérapie mensuelle qui est une méthode sur laquelle"on peut compter".

— Comparaison avec les anti-dépresseurs.

Selon les auteurs, les anti-dépresseurs sont poursuivis pendant 3 à 36 mois après la guérison et l'épisode dépressif. Ce délai ne paraît pas toujours assez long et c'est peut-être la raison pour laquelle ils ne semblent pas avoir d'effet préventif sur les rechutes. Des travaux importants ont été menés dans cette direction :

Hordern, en 1964, constate que, par rapport à un groupe témoin, une couverture antidépressive par amitriptyline ou Imipramine diminue significativement la fréquence des rechutes. La période d'observation est cependant bien courte pour en tirer des conclusions.

Agramonte, cité par Schou, constate des rechutes dans 18 cas sur 31 psychoses maniaque-dépressives qui pendant 3 ans ont reçu un traitement Imipraminique.

Grof et Vinar comparent en 1966 la fréquence des rechutes dans des psychoses maniaque-dépressives réparties en 3 groupes :

. 1 groupe reçoit de l'Imipramine au long cours,
. 1 groupe reçoit du placébo,
. 1 groupe ne reçoit aucun traitement.

Ils ne sont pas en mesure d'en tirer des conclusions significatives.

Fieve et Platman estiment, par contre, que le Lithium n'a pas d'action prophylactique directe sur les dépressions récurrentes mais que son efficacité dans la manie pourrait le faire combiner à l'Imipramine pour prévenir les dépressions récidivantes.

Kalinowsky préfère les antidépresseurs au Lithium dans les psychoses dépressives monopolaires.

S'il paraît donc difficile de conclure à la supériorité des sels de Lithium sur la sismothérapie et la chimiothérapie, rappelons qu'il s'agit uniquement des épisodes dépressifs et que toute forme bipolaire relèverait difficilement d'une autre thérapeutique.

c) La qualité de la guérison

Ses critères sont difficiles à établir. Ils sont surtout basés sur la façon dont la thérapeutique est appréciée et supportée par le malade, les effets secondaires qu'elle peut entraîner, l'obstacle à la réinsertion sociale qu'elle peut représenter.

Si quelques publications mentionnent l'arrêt des sels de Lithium par suite d'intolérance somatique, en particulier le tremblement qui peut être gênant dans certaines professions, plus nombreux sont les malades qui le font parce qu'ils s'estiment guéris et comprennent mal l'utilité d'une thérapeutique au long cours pour des accès paroxystiques. L'évidence d'une rechute est dans ce cas un facteur déterminant pour la reprise du traitement.

Exception faite d'une légère fatigue, souvent passagère, les sels de Lithium au long cours sont bien supportés et n'entraînent aucun effet secondaire d'ordre psychologique. Ils ne modifient ni la conscience, ni la mémoire, ni le jugement, et n'entraînent pas d'effet euphorisant ou dépresseur. Les malades sous Lithium sont dans l'ensemble satisfaits et se sentent bien. D'ailleurs, leur administration à l'homme normal ne modifie rien ou peu : Tupin et Schlagenhauf utilisent un groupe de contrôle fait d'étudiants en médecine. L'administration de carbonate de Lithium ne s'accompagne d'aucune modification des fonctions intellectuelles. Un seul se plaint d'une "baisse de l'énergie".

Ces effets sont donc fondamentalement différents de ceux que l'on connaît avec les tranquillisants, les antidépresseurs ou les neuroleptiques au point qu'il n'y ait, sur ce plan, aucun élément de comparaison. On conçoit donc que cette thérapeutique soit particulièrement adaptée à une réinsertion familiale et professionnelle et que l'on puisse parler de "Guérison de bonne qualité".

B) Les sels de Lithium et la notion de "symtôme cible"

La psychopharmacologie a introduit la notion de "symptome cible" (Freyhan) qui définit en principe l'effet d'une thérapeutique à un certain niveau, le plus superficiel, le moins organisé d'une structure pathologique. C'est en ce sens que l'on peut admettre que la thérapeutique est uniquement "symptomatique", ce qui est vrai par rapport à un intervalle de temps assez mince, mais devient inexact quand on considère l'évolution de la maladie dont elle modifie le cours beaucoup plus que s'il s'agissait d'un simple masquage.

Toujours est-il que les sels de Lithium ne sauraient entrer dans cette définition et c'est la raison pour laquelle Schou a proposé pour eux le terme de "Nosolytique". En fait, ils ne détiennent pas l'originalité d'un impact "en miroir" ; certains neuroleptiques ont un effet uniquement tranquillisant à faibles doses, des molécules psychotropes peuvent avoir un profil psychopharmacologique :

- variable selon la posologie : il en est ainsi de la Thioridazine (Melleril®) qui manifeste un discret effet antidépresseur à faible dose, neuroleptique à forte dose. Akimoto a poussé plus loin ce paradoxe en traitant des états maniaques par l'Imipramine et l'Amitriptyline alors que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ne donnaient aucun résultat. Andersen et Stromgren rapportent également des observation de ce type ;

- ou complexe : il en est ainsi de l'Amitriptyline qui

se montre à la fois antidépresseur et sédatif, du Sulpiride dont les effets sont polymorphes.

Cependant, il est difficile de mettre en parallèle ces données disparates et les effets précis des sels de Lithium, qui le situent non seulement à un niveau "syndromique" mais "structural" de la maladie mentale. Cela ne va pas jusqu'à dire qu'ils modifient la personnalité du maniaco dépressif - des études ultérieures préciseront sans doute cet aspect de la question - mais qu'ils ne lui donnent plus la possibilité de s'exprimer. C'est peut être en ce sens qu'ils sont encore symptomatiques.

Schou pense que les sels de Lithium pourraient être à l'origine d'un démembrement de la classification psycho-pharmacologique en "symptomatolytiques" et en "nosolytiques". Il serait alors nécessaire de ménager un troisième cadre pour les psychotropes dont les effets sont polymorphes.

2.- ESSAI DE COMPREHENSION DU MECANISME D'ACTION DU LITHIUM

Schou disait récemment encore que le mécanisme d'action des sels de Lithium était totalement inconnu. Cette profession de modestie n'interdit pas certaines hypothèses qui doivent tenter de faire la synthèse de ce que l'on sait des effets biologiques, psycho-physiologiques et cliniques des sels de Lithium.

A) Les effets biologiques

L'intérêt accordé aux modifications induites par les thérapeutiques psychotropes ou survenant parallèlement à leur administration paraît de plus en plus évident.

Dans ce domaine, le Lithium conserve un triple avantage car :

. il s'agit d'un élément simple
. qui n'est pas métabolisé dans l'organisme
. que l'on dose facilement dans les tissus.

Trois directions de recherche, parfois complémentaires, paraîssent prometteuses :

- le métabolisme hydro-électrolytique et la fonction cortico-surrénalienne,

- les monoamines cérébrales,

- le métabolisme intermédiaire des glucides, des acides aminés et des phospholipides.

a) Le métabolisme hydro-électrolytique et cortico-surrénalien

L'étude du métabolisme de l'eau et des électrolytes dans les psychoses maniaque-dépressives a donné lieu à un certain nombre d'observations intéressantes :

— Le passage d'une phase à l'autre s'accompagne de modifications de l'équilibre hydrique, l'emploi des techniques de dilution isotopique laisse à penser que la répartition du sodium et peut être du potassium serait différentes chez les maniaques, les déprimés, et les sujets normaux. Kerry en particulier conclut de ses travaux sur 100 maniaco-dépressifs que les modifications de la répartition hydrique sont en relation avec les changements de l'humeur.

— Le potassium, le sodium, le calcium, et le magnésium interfèrent dans la transmission de l'influx nerveux. Ils sont fixés sur certains lipides cérébraux par des liaisons ioniques ce qui indique que les ions interviennent dans le fonctionnement des membranes. Ces importants cations sont assez uniformément répartis à travers la substance cérébrale. Des bilans pratiqués chez l'homme ont montré que pendant les premiers jours de traitement il y avait une élimination importante d'eau,

de sodium, de potassium, suivie d'une discrète rétention sodique et potassique. Maggs et Coppen font des constatations identiques. Tupin et Schlagenhauf notent une modification significative de l'élimination urinaire du magnésium chez les déprimés. Nielsen aboutit aux mêmes résultats chez le maniaque.

— Aussi troublante paraît la répartition différente du Lithium ingéré par des sujets normaux et des psychotiques.

Hulin montre qu'il peut apparaître par courtes périodes de 2 à 5 jours jusqu'à 8 mois après arrêt de la prescription, le phénomène correspondrait à une libération cellulaire. Il pense également que les maniaques plus souvent que les gents normothymiques retiennent 20 % de plus de Lithium.

Lindheimer va plus loin et donne les chiffres de 16 % d'excrétion chez un maniaque contre 60 % chez un sujet de contrôle. Greenspan s'appuyant sur les notions "d'espace Lithium apparent" et "d'espace Lithium normalisé" affirme qu'il existe une redistribution significative du Lithium chez les déprimés.

Serry se plaçant sur un plan plus clinique et pronostique, conclut de ses travaux qu'il y a plusieurs types de répartition du Lithium chez le maniaque :

. les "reteneurs" de Lithium qui en excrètent peu et qui sont sensibles à cette thérapeutique,

. les "excréteurs" de Lithium qui résistent au traitement et chez lesquels il est inutile d'augmenter la posologie pour la rendre efficace.

Il est certain cependant que l'interprétation de la répartition du Lithium et de ses effets électrolytiques est une simplification du processus quant à l'étiologie et à la thérapie. Ces modifications peuvent constituer une partie seulement de l'anomalie métabolique et paraîssent induits par des variations biochimiques et enzymatiques comme celles des catécholami-

nes ou des hormones cortico-surrénaliennes.

La constatation d'un taux de cortisol sanguin élevé chez les déprimés a conduit divers auteurs dont Fiève, Platman et Sachar à rechercher une relation spécifique entre désordres affectifs et cortisol. Il ne semble pas pour l'instant que les sels de Lithium affectent de façon significative le fonctionnement cortico-surrénalien.

b) Le métabolisme des amines biogènes

Il semble que ce soit la direction de recherche la plus approfondie ce qui paraît logique puisque les monoamines cérébrales sont impliquées dans la dépression.

L'expérimentation chez l'animal a amené Schildkraut à constater que le Lithium entraîne chez le rat une modification du taux des monoamines en augmentant l'inactivation intra-neuronale de la noradrenaline et en diminuant la noradrénaline disponible aux récepteurs adrénergiques. Les monoamines marquées ont, dans ce cas, été injectées par voie intra-cérébrale.

Schou et Corrodi, par contre, estiment que l'administration du Lithium, même à fortes doses, entraîne peut de modifications des amines biogènes, sauf quand on y associe un inhibiteur de la monoamine oxydase.

Talarmain se basant sur le mécanisme de déclenchement de la crise audiogène de la souris, en déduit que le Lithium stimule la synthèse neuronale de noradrénaline et augmente la production de métabolites désaminés.

Sur un système isolé de terminaisons nerveuses, Colburn, Goodwin et Bunney ont pu montrer que le Lithium augmente de 30 % l'entrée de noradrénaline marquée.

Chez l'homme, Stromm-Olson et Weil-Maherbe ont trouvé que l'excrétion urinaire de noradrénaline augmente pendant la manie et diminue pendant la dépression. Ces variations sont

étudiées longitudinalement chez des maniaco-dépressifs par rapport à des groupes témoins.

Haskovec et Rysaneck testent chez dix sujets sains recevant du carbonate de Lithium, l'élimination urinaire des métabolites de la noradrénaline et de la sérotonine :

. pour la noradrénaline : acide vanyl-mandélique, metadrenaline normétadrénaline ;

. pour la sérotonine : acide 5 hydroxyindol-acétique, Kinurénine, acide anthranylique, acide xanthurénique.

Les dosages durent huit jours (3 de contrôle puis 5 contemporains de l'administration du Lithium).

Les résultats montrent que les métabolites désaminés des catécholamines sont augmentés alors que les métabolites méthylés sont diminués au 4ème ou 5ème jour de l'administration de Lithium. Quant aux métabolites de la sérotonine, ils sont augmentés mais de façon non significative.
On peut en conclure que, aux doses habituelles, le Lithium agit surtout sur le métabolisme des catécholamines. Il stimule la voie de la mono amine-oxydase, autrement dit, si l'on se réfère aux travaux de Greenspan, le pool inactif de la noradrénaline. Un effet direct sur la mono amine-oxydase peut être éliminé car l'addition de Lithium à des systèmes "in vitro" ne modifie pas leur activité.

c) Les effets enzymatiques

Clausen et Formby constatent que la noradrénaline est fixée à la phosphatidyl-serine des phospho lipides. Le Lithium pourrait exercer un effet inhibiteur sur l'activité enzymatique par l'intermédiaire des catecholamines.

Plenge après constatation de prise de poids sous Lithium en trouve l'explication possible dans une augmentation du glycogène dû à un effet direct de transport à travers la mem-

brane cellulaire. Les sels de Lithium pourraient stimuler la sécrétion de Glucagon.

Enfin, d'autres recherches ont porté sur le métabolisme des acides aminés, des acides gras, sur la phosphorylation oxydative.

B) Les effets psycho-physiologiques

— La mise en évidence d'un effet "anti-agressif" des sels de Lithium sur divers animaux de laboratoire est une direction nouvelle.

—Mlle L. Weischer s'attache à mettre en évidence cette inhibition de l'agressivité et à la corréler au taux cérébral de Lithium quand un animal est sacrifié. Le poisson combattant a des attitudes de combat qui sont facilement reconnaissables. Le comportement agressif peut être déclenché par l'introduction d'autres poissons dans l'aquarium. Il est successivement placé dans des bocaux dont la concentration en lithium est croissante, et son comportement est observé de façon permanente pendant plusieurs heures. A des stades variables, le poisson est sacrifié, la concentration cérébrale de Lithium calculée par photométrie. Il en est de même pour des souris que l'isolement dans une cage pendant plusieurs jours rend agressives, au point de ne plus tolérer aucun congénère, et pour le hamster doré.

— De ces travaux, Mlle Weischer conclut :

- qu'il existe une concentration liminaire du Lithium au-dessous de laquelle aucun effet ne se manifeste ;

- que l'effet anti-agressif est proportionnel à la concentration cérébrale en Lithium tout en sachant que la variation individuelle est assez importante et que le délai d'action est assez long comme en clinique ;

- l'auteur rattache ces données à une inhibition intra-spécifique de l'agressivité qu'elle suppose être en corrélation avec

le métabolisme des catécholamines. L'intérêt de cet "effet cible" se retrouve en clinique puisque, à propos des indications particulières du Lithium, de nombreux auteurs ont noté son efficacité, là où l'élément agressivité paraîssait important, en particulier chez l'enfant. Serry, dans son travail sur les reteneurs de Lithium susceptibles de répondre à la thérapeutique individualise le cadre des "personnalités psychopathiques caractérisées par un comportement agressif et antisocial".

C) Les effets cliniques

Partant du principe que les sels de Lithium se comportent comme un "nosolytique", il est cependant utile de préciser quelques points importants de ses indications pour éclaircir son mécanisme d'action.

Son efficacité dans le traitement de l'accès maniaque d'une part, de la dépression d'autre part, devient presque embarrassante, alors que les modifications instinctivo-affectives qu'il induit pendant les périodes sites "normales" sont peu connues, si toutefois elles existent.

a) L'assymétrie entre accès maniaques et accès dépressifs, par rapport à la psychose maniaque-dépressive doit être soulignée. Si des accès maniaques à répétition ont toutes chances de s'intégrer dans l'évolution d'une psychose affective - dans la mesure où l'évolution ne devient pas atypique - il n'en est pas de même des accès dépressifs. Ces derniers peuvent être réactionnels, l'épisode dépressif survenant chaque fois que le malade est confronté aux mêmes situations, ou marquer l'évolution d'une mélancolie à répétition. Et s'il existe toute une série de formes de passage entre la dépression réactionnelle et l'accès mélancolique - le schéma hyperbolique de Kielholz le montre bien - la dépression à répétition est souvent très éloignée d'une psychose monopolaire. On conçoit donc que dans ce domaine les indications du Lithium soient difficiles à préciser.

b) L'homme maniaco-dépressif en période de guérison :

Fann souligne que le Lithium, "en contrôlant de graves oscillations de l'humeur, met à découvert certains traits caractéristiques du malade suggérant un manque d'homogénéité de la personnalité sous-jacente". Si les avis sont partagés quant au profit psychologique du maniaque-dépressif entre deux accès, il serait intéressant de savoir si le caractère cyclothyme relevé par Kretschmer est modifié ou si les "traits obsessionnels", "sensitifs" mentionnés par d'autres auteurs, persistent. De telles données aideront peut être le psychiatre et le pharmacologue à comprendre le mécanisme d'action des sels de Lithium dans la psychose maniaque-dépressive.

D) Mécanisme d'action

A partir des données actuelles, on peut, tout au plus, tenter d'approcher le mécanisme d'action du Lithium dans la psychose maniaque-dépressive. Deux variables sont à considérer, la "thymie" et la "périodicité". Il est possible d'admettre qu'elles ne soient pas liées ou tout au moins non influencées par les mêmes facteurs, puisque la périodicité est fréquente en Psychiatrie sans pour autant relever de la psychose maniaque-dépressive. D'un autre côté, la dépression et la manie ne sont pas toujours périodiques : il est même difficile de l'affirmer devant une psychose dysthymique intermittente et inversement des accès sans régularité sont parfois de toute évidence endogènes.

Les sels de Lithium pourraient donc agir sur l'une ou l'autre, l'interdépendance étant d'ailleur relative.

a) La Thymie

La Clinique nous rappelle que les sels de Lithium permettent de traiter un accès maniaque, avec moins de certitude un accès dépressif. On avait, depuis longtemps, remarqué que les monoamines des synapses étaient affectées de manière significative par la plupart des techniques qui modifient l'hu-

meur, notamment la bromothérapie et la chimiothérapie. En corrélant les schémas de Pletscher avec les travaux faits sur les modifications des catécholamines sous Lithium, on peut tenter d'esquisser un modèle explicatif du mécanisme d'action du Lithium au niveau synaptique.

Si l'effet du Lithium consiste en une augmentation de l'activité des neurones adrénergiques, on peut ainsi expliquer l'effet antidépresseur mais cette hypothèse ne convient pas pour la manie et l'hypothèse inverse pour la dépression. Il faut donc admettre que les deux mécanismes sont à la disposition du Lithium, ou imaginer une augmentation simultanée de livraison et de récupération, une circulation "flow" de noradrénaline plus importante.

Schou propose l'image d'un "Tampon humoral protecteur" contre les modifications pathologiques de la fonction de transmission qui régulariserait l'humeur de base, mais aussi l'activité. On peut se demander si ce schéma n'est pas également acceptable pour la périodicité.

b) La Périodicité

Cette notion nous oblige à aborder celle de rythme en psychiatrie. On ne saurait exiger des rythmes biologiques une régularité aussi grande que de celle des phénomènes physiques.

Le caractère périodique et non intermittent de la psychose maniaque-dépressive paraît hautement probable. Dans une récente étude portant sur plus de 70 psychoses affectives, Angst corrélant des données recueillies en Suisse, Allemagne, Autriche et Tchécoslovaquie en conclut qu'il existe une fréquence culminante des épisodes au printemps et à l'automne, que la durée du cycle se raccourcit significativement, qu'elle dépend de l'âge du patient au moment de la première manifestation de la maladie, de l'âge chronologique et du nombre de phases.

Cet exemple parmi d'autres montre bien que les facteurs

intervenant dans le déclenchement d'un accès périodique ne sont pas univoques et appartiennent pour certains aux multiples horloges biologiques dont la fonction de régulation se situerait dans les structures "diencéphale-sous thalamiques, pour d'autres aux "synchroniseurs", éléments circonstanciels appartenant au milieu extérieur, enfin à la notion de temps de moindre résistance et de moindre susceptibilité" (J.M. Sutter).

Il faut donc souscrire aux conclusions du Symposium de de Bel-Air sur les rythmes biologiques en psychiatrie : il en ressortait que les manifestations pathologiques rythmiques ne dépendent pas d'une horloge interne spécifique mais qu'il y a des conditions pathologiques entraînées par un rythme physiologique endogène non spécifique. Il y aurait donc chez le maniaque-dépressif un entraînement beaucoup plus facile, un déficit en "mécanismes amortisseurs" qui maintiennent normalement entre certaines limites les processus biologiques soumis à des variations rythmiques.

c) Les sels de Lithium pourraient agir :

soit sur les horloges internes ce qui n'est pas impossible car de nombreux travaux neuro-physiologiques en situent l'origine dans l'hypothalamus;

soit sur les processus entraînés par l'horloge interne et les malades sous Lithium disent fréquemment avoir le sentiment d'être retenus par un "frein intérieur". Dans ce cas, le Lithium semblerait agir en masquant plutôt qu'en supprimant le cycle.

De toutes façons l'expression de Schou est particulièrement adaptée. Elle résume également la conclusion d'une réunion récente d'un groupe de chercheurs travaillant sur les fondements biochimiques des maladies mentales :

"Il est concevable que la présence d'ions Lithium dans le cerveau puisse contribuer à stabiliser des fonctions tributaires de structures moléculaires particulières où interviennent

les protéines, l'eau et les électrolytes. Ce phénomène pourrait se produire soit à la surface soit à l'intérieur des membranes cellulaires ou granulaires, comporter l'accumulation et la libération de monoamines, de mécanismes de pompage ionique et, directement ou indirectement, intervenir dans l'excitabilité et la transmission neuronique et synaptique".

3.- CONSEQUENCES METHODOLOGIQUES

Cette orientation "prophylactique" de la Psychopharmacologie est récente et les sels de Lithium viennent prendre place à côté de neuroleptiques-retard encore peu nombreux.

Ce nouvel aspect de la thérapeutique soulève des problèmes méthodologiques importants que de nombreux auteurs ont signalés après les avoir éprouvés.

Celui des longues périodes d'observation, nécessite le recrutement de grands groupes de recherche. La constitution de groupes "Placébo" devient difficilement envisageable, ne serait-ce que pour des raisons d'éthique médicale, cette restriction s'étendant a fortiori aux études en double insu qui apportent cependant plus d'informations que les comparaisons "intra-individuelles".

Celui de la collection des informations :

- celles précédant l'hospitalisation et le traitement au long cours sont parfois difficiles à préciser ;

- celles suivant l'hospitalisation, importantes si l'on s'intéresse au devenir du malade, à la recherche d'une périodicité qui n'apparaîtra peut-être qu'après traitement statistique.

C'est dire qu'il faut concilier la nécessité de bien saisir les fluctuations d'un malade sans pouvoir l'observer de façon

continue. A ce titre, l'apprentissage du "Thymomètre" - pour paraphraser une expression de Tosquelles - s'avère délicat , et étiqueter maniaque ou dépressif, l'épisode qui nécessite une hospitalisation, paraît un critère peu satisfaisant.

- Celles permettant de saisir le malade dans sa totalité, c'est-à-dire sans omettre les facteurs physiologiques, somatiques, sociaux.. et économiques, d'où la nécessité d'une approche pluri-disciplinaire groupant des psychologues, des pharmacologues et des psychiatres.

De tels travaux aboutiront sans doute à mieux cerner ce qu'est la psychose maniaque-dépressive, mais, d'ici là l'ion Lithium, simple cation monovalent, nous offrira encore bien des sujets de méditation.

CONCLUSION

Les sels de Lithium ont été indroduits en thérapeutique psychiatrique par Cade en 1949 : son rapport décrivait les excellents résultats qu'il avait pu obtenir dans dix cas de manie chronique. Cette découverte, fortuite, fut rapidement reprise aux Etats Unis et en France. Les cinq années suivantes prolongent la période "empirique" du Lithium. Il est, de façon générale, jugé efficace dans la cure de l'accès maniaque, mais parfois dangereux en raison des intoxications qu'il induit.

La période "scientifique" débute vers 1955. Des travaux, surtout étrangers - (Schou en Scandinavie, U.S.A., Grande-Bretagne, Allemagne...) mettent progressivement l'accent sur sa pharmacodynamie originale, codifient les indications thérapeutiques et la technique de cure, approfondissent les directions de recherches.

Les indications thérapeutiques couvrent le traitement curatif de l'accès maniaque, préventif des accès tant maniaques que dépressifs s'inscrivant dans l'évolution d'une psychose maniaque dépressive. Sous ces deux aspects, le Lithium apparaît spécifique. En effet si de nombreux travaux sont actuellement à l'étude pour élargir ses indications, il ne constitue nullement une thérapeutique des états d'agitation d'autre nature et des autres psychoses périodiques, d'où ses qualificatifs de "normothymotique" et de "nosolytique", qui soulignent son action au niveau d'une "structure-cible".

La technique de cure est caractérisée par un traitement continu. Il peut être mis en route pendant ou à distance d'un accès maniaque ou dépressif, associé à toute autre thérapeutique et nécessite un bilan préalable soigneux. Différents sels

peuvent être utilisés, toujours par voie orale. La posologie doit être adaptée à la concentration sérique du Lithium (lithémie), qui doit se maintenir entre 0,6 et 1,4 meq/l. Des effets secondaires bénins sont fréquents mais passagers. La mise au point de cette thérapeutique rend l'hospitalisation préférable, puis les malades sont revus en cure ambulatoire. Ces diverses mesures constituent la meilleure prévention des accidents de surdosage, rares mais parfois graves.

Ces données font des sels de Lithium un traitement moderne orienté vers la post-cure et la prévention. Elles suscitent de nombreux travaux d'actualité visant à préciser son mécanisme d'action encore mystérieux. Il en est ainsi des recherches touchant aux amines biogènes et au métabolisme hydro-électrolytique. Par contre, la part accordée aux modifications psychologiques avait été amorcée par les auteurs français, mais ne semble pas avoir connu, pour l'instant, de développement suffisant et devrait faire l'objet de recherches futures.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes Chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contres les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes Promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Une bibliographie exhaustive a été récemment établie par M. SCHOU et rassemble environ 1600 références dans le PSYCHO PHARMACOLOGY BULLETIN - 5,4 Octobre 1969. ("The Biology and Pharmacology of Lithium - A Bibliography").

Certaines références ont été identifiées par un * car elles constituent un document d'intérêt particulier ou général pour ce sujet.

°°°

* 1 AJURIAGUERA
Les cycles biologiques en psychiatrie.
1 vol, Masson Ed.
Symposium Bel-Air III - Genève - Septembre 1967.
C.R. Georg (Genève), Masson (Paris) 1 volume 1968.

2 ALLGEN (L.G.)
Laboratory experience of lithium toxicity in man.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207 : 98-104, 1969.

* 3 AMDISEN (A).
Serum lithium determinations for clinical use.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20 : 104-108, 1967.

4 AMDISEN (A), SCHOU (M.)
Lithium and the transfer rate of sodium across the blood-brain barrier.
Psychopharmacologia (Berl.) 12 : 236-238, 1968.

5 ANDREOLI (V.M.)
A sex difference in some toxic effects of lithium-carbonate
Experientia (Basel) 24 : 1154, 1968

6 ANGST (J), GROF (P.) SCHOU (M.)
Lithium
Lancet I : 1907, 1969

7 ANGST (J.), DITRICH (A.), GROF (P.)
The course of endogenous affective psychoses and its modification by prophylactic administration of imipramine and lithium.
Int. Pharmacopsychiatry 2 : 1-11, 1969

*8 ANNELL, (A.L.)
Lithium in the treatment of children and adolescents.
Acta Psychiat. Scand., Suppl. 207 : 19-30, 1969.

9 ANUMONYE (A.), READING (H.W.), KNICHT (F.).
Uric acid metabolism in manic-depressive illness and during lithium therapy.
Lancet II : 1290-1293, 1968

*10 ARFWEDSON (A.)
Untersunchung einiger bei der Eisen-Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali.
Schweiggers J.F., chemic u. Physik, 22 : 93-120, 1818.
(Non consultée).

11 BAASTRUP (P.C.)
The use of lithium in manic-depressive psychosis.
Comprehens. Psychiat. 5 : 396-408, 1964.

*12 BAASTRUP (P.C), SCHOU (M.)
Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis.
Arch. Gen. Psychiat. 16 : 162-172, 1967.

13 BAASTRUP (P.C.), SCHOU (M.)
Prophylactic lithium
Lancet I : 1419 - 1422, 1968

14 BAASTRUP (P.C.), SCHOU (M)
Prophylactic lithium.
Lancet II : 349-350, 1968

15 BAASTRUP (P.C.)
Pratical clinical viewpoints regarding treatment with lithium.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207 : 12-16, 1969

16 BACQ (Z.M.)
Traité de pharmacodynamie biochimique
1961

17 BAER (L.), DURELL (J.), BUNNEY (W.E.).
Sodium balance and distribution in lithium carbonate therapy.
Arch. Gen. Psychiat. 1970 : 22 - 40

18 BALDESSARINI -(R.J.), STEPHENS (J.H.).
Lithium carbonate for affective disorders.
Arch. Gen. Psychiat. 1970, 22, 72

19 BARDENAT
A propos des P.M.D. évoluant vers la forme circulaire continue
Rev. Neuro. psych. de l'Ouest, 15, 3-20, 1967

20 BARATT (E.S.), CRESON (D.L.), RUSSEL (G.)
The effects of lithium salts on brain activity in the cat.
Am. J. Psychiat. 125 : 530-536, 1968 .

21 BARROW (G.R.J.)
The estimation of lithium in blood
J. Med. Lab. Technol. 17 : 236-238, 1960.

22 BERZEWSKI, (H.), HIPPIUS (H).
Das konzert der "Ziel symptome" für die anwendung von psycho pharmaka.
IV world congress of psychiatry-Madrid : 5-11, september 1966.
C.R. J.J. LOPEZ/IBOR, Ed., International Congress series n° 150, Excerpta Medica Foundation, Part 3, 2196-2198.

*23 BERZEWSKI (H), KANOWSKI (S)
Vorläufig erfahrungen mit der Lithium therapie manisch depressiver psychosen.
A paraître

24 BLACHLY (P.H.)
Lithium and double-blind studies
Am. J. Psychiat. 125 : 1264, 1969

*25 BLACKWELL (B), SHEPHERD (M.)
Prophylactic lithium : Another therapeutic myth ?
An examination of the evidence to date.
Lancet I : 968-971, 1968.

26 BLACKWELL (B.)
Need for careful evaluation of lithium
J. Am. Med. Assoc. 125 : 1131, 1969.

*27 BLIJENBERG (B.G.), LEIJNSE (B.)
The determination of lithium in serum by atomic absorption spectroscopy and flame emission spectroscopy.
Clin. Chim. Acta., 91 : 97-99, 1968.

28 BOISSIER (J.R).
Action du chlorure de lithium sur la pression artérielle.
C.R.Acad. Sci. (Paris), 246 : 2185-2187, 1958.

*29 BOISSIER (J.R.)
Actions pharmacologiques du lithium. Sa place parmi les métaux alcalins.
Actualités pharmacol. 11 : 5-40, 1958.

30 BOREL (J.)
Evolutions nouvelles des psychoses traitées par les neuroleptiques.
Ann. Med. psych., 123, 1, 1, 21-34, 1965.

31 BUNNEY (W.E), GOODWIN (F.G).
A behavioral-biochemical study of lithium treatment.
Am. J. Psychiat. 125 : 499-512, 1968.

*32 CADE (J.F.)
Lithium salts in the treatment of psychotic excitement
Med. J. Aust. 36 : 349-352, 1949

33 CARRERE (J.), POCHARD
Le citrate de Lithium dans le traitement des syndromes d'excitation psychomotrice.
Ann. Med. Psychol. 112, 1, 566-572, 1954.

34 CLAUSEN (T.)
The relationship between the transport of glucose and cations across cell membranes in isolatd tissues.
IV. The insulin like effect of Li^+ .
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 150 : 66-72, 1968.

*35 CLEAVELAND S.A.
A case of poisoning by lithium presenting some features
J. Am. Med. Ass. 60 : 722,1913

36 COLBURN (R.W), GOODWIN (F.G.), BUNNEY (W.E.) DAVIS (J.M.).
Effect of Lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes.
Nature (Lond.) 215 - 1395-1397, 1967.

37 COLE (J.O.)
Grand mal seizures with lithium treatment. Reply to R.N. Wharton. Am.J.Psychiat.125 :1446-1447,1969.

38 COOPER (T.B.), SYMPSON (G.M.).
Preliminary report of a longitudinal study on the effects

of lithium on iodine metabolism.
Current therapeutic Research. 11, 10, 603-608, 1969.

39 COPPEN (A.), SHAW (D.M.)
Mineral metabolism in Melancholia.
Brit. Med. J. 2 : 1439-1444, 1963.

40 COPPEN (A).
The biochemistry of affective disorders
Brit. J. Psychiat. 113 : 1237-1264, 1967.

41 CORRODI (H.)
The effect of lithium on cerebral monoamine neurones
Psychopharmacologia (Berl.) 11 : 345-353, 1967

42 CORRODI (H.)
The effect of prolonged lithium administration on
cerebral monoamine neurons in the rat.
Life sciences, 8, 1, 643-651, 1969.

43 COTTE (J.)
Les oligo-éléments bio-catalytiques.
Officine et techniques, V, 9, 1-11, 1959.

44 DAUMEZON(G.), GUIBERT (M.), CHANOIT (P.)
A propos d'un cas d'intoxication grave par le lithium.
Ann. Med. Psychol., 113, 11, 673-679, 1955.

45 DELPRETTI (G.M.).
L'assentiment du malade mental à la thérapeutique.
Thèse médecine Alger 1962.

46 DESCHAMPS
Premiers résultats du traitement des états d'excitation
maniaque par les sels de lithium.
Avenir Med. (Lyon) 49, 8, 152-157, 1952.

47 DESPINOY (M.), DE ROMEUF (J.).
Emploi des sels de Lithium en thérapeutique psychiatrique
C.R. Congr. Neurol. Alién. pp. : 509-515, 1951

48 DICK (P.), TISSOT (R.), PLETSCHER (A.).
Influence des médicaments psychotropes sur les cycles biologiques et les cycles des psychoses.
In cycles biologiques et psychiatrie (cf. n° I)

49 DUC (N.), MAUREL (H.)
Le traitement des états d'agitation psycho-motrice par le lithium.
Concours Med. 75 : 1817-1820, 1953.

50 DYSON (W.L.), MENDELS (J.)
Lithium and depression.
Curr. Ther. Res. 10, 12, 601-108, 1968.

51 DYSON (W.L.), MENDELSON (M.)
Recurrent depressions and the lithium ion.
Am. J. Psychiat. 125, 4, 544-548, 1968.

52 ESCOUTE (R.)
Traitement neuroleptique et métabolisme du potassium. Correction des effets secondaires.
Thèse médecine, Alger 1958.

53 FANN (W.E.), ASHER (H.)
Use of Lithium in Mania
Dis. Nerv. Syst., 30, 9, 605-610, 1969

54 FIEVE (R.), PLATMAN (R.).
Prophylactic Lithium ?
Lancet II, 830, 1968.

55 FIEVE (R.), PLATMAN (R.)
Lithium and thyroid function in manic-depressive psychosis.
Am. J. Psychiat., 125, 4, 527-530, 1968.

56 FIEVE (R.), PLATMAN (R.).
The use of lithium in affective disorders. I. Acute endogenous depression.
Am. J. Psychiat., 125 : 4, 487-491, 1968.

57 FIEVE (R.), PLATMAN (R.).
The use of lithium in affective disorders : II. Prophylaxis of depression in chronic recurrent affective disorder.
Am. J. Psychiat. 125 , 4, 492 - 498, 1968.

*58 FORSSMAN (H.), WALINDER (J.)
Lithium treatment on atypical indication.
Acta Psychiat. Scand., suppl. 207, 34-40, 1969.

*59 FRIEDRICH (C.), NIELSEN (J.)
Lithium and chromosome abnormalities.
Lancet, II, 434, 1969.

60 FRIES (H.)
Experience with lithium carbonate treatment a psychiatric department in the periode 1964-67.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207, 41-48, 1969.

61 FURLONG (F.W.)
Lithium in the control of mania.
Int. J. Neuropsychiat. 3, 348-353, 1967.

62 GEOGHEGAN (J.J.)
The "shocker therapies" at the ontario hospital.
London Canad. Med. Ass., 15-24, 1947.

63 GERSHON (S.)
Use of lithium salts in psychiatric disorders.
Dis. Nerv. Syst. 29, 51-55, 1968.

64 GERSHON (S)
The possible thymoleptic effect of the lithium ion.
Am. J. Psychiat. 124 : 1452-1456, 1968.

*65 GIACOBINI (E.)
The effect of lithium on the nerve cell.
Acta Psychiat. Scand. suppl.207, 85-90, 1969.

66 GLESINGER (B).
Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement
Med. J. Aust., 41, 277-283, 1954.

*67 GONZALES (R.), LAUTER (H.)
Zur Therapie manisch-depressiver Psychosen mit lithiumsalzen.
Nervenarzt, 1, 11-16, 1968.

*68 GOODWIN (F.K.)
Lithium carbonate treatment in depression and mania.
Lancet, II, 212-213, 1969.

69 GOTTFRIES (C.G.)
The effect of lithium salts on various kinds of psychiatric disorders.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 203, 157-167, 1968

70 GREENSPAN (K.)
Clinical pharmacology and pending biochemical questions of lithium therapy.
Dis. Nerv. Syst. 29, 3, 178-181, 1968.

71 GREENSPAN (K), GREEN (R.), DURELL (J.).
Retention and distribution patterns of lithium, a pharmacological tool in studying the pathophysiology of manic-depressive psychosis.
Am. J. Psychiat. 125, 4, 512-519, 1968.

*72 GREENSPAN (K), GOODWIN (F.K.) BUNNEY (W.E.) DURELL (J.)
Lithium ion retention and distribution.
Arch. Gen. Psychiat. : 19, 664-673, 1968.

73 GROF (P.), VINAR (O.), GROFOVA (E.)
Prophylaktische wirkung von lithium bei oft recidivierenden affektiven Erkrankungen.
Nerv. Arzt : 3, 454-455, 1969

74 GUILLERM (H.), RENARD P.), MOREAU (J.)
Sur l'emploi des sels de lithium dans les états d'excitation.
Rev. Neuropsychiat. Ouest 24 37-58, 1969.

75 HAASTRUP (S.), RIBERG (J.), LARSEN (B).
Lithium as a prophylactic.
Acta psychiat Scand. Suppl. 203 : 169-171, 1968.

76 HARANT (H.), DUC (N.).
Remarques sur la pharmacologie du Lithium
Presse Méd. 61, 713, 1953

77 HARRIMAN (A.E.), KARE, (M.R.).
Preference for sodium chloride over lithium chloride by adrenalectomized rats.
Am. J. Physiol. : 207, 941-943, 1964.

78 HARTIGAN (G.P.
The use of lithium saltz in affective disorders.
Brit. J. Psychiat : 109, 810-814, 1963.

79 HASKOVEC (L.) RYSANEK (K).
Die Wirking von Lithium auf den metabolismus der Katecholamine und Indolalkylamine beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch : 19, 426-427, 1969.

80 HASKOVEC (L.) RYSANECK (K).
Effect of the lithium ion on the excretion of some catecholamine and indole alkylamine metabolines in man.
VI. International congress of the CINP Tarragone 24-27 April 1968.
C.R. CERLETTI (A) et BOVE (J.J.) ED, International congress series N° 180, Exerpta medica Foundation, 313-315, 1969.

81 HAWKINS (J.B.), DORKEN (P.R.)
Lithium
Lancet I : 839-840, 1969.

82 HAZARD (R.), BOISSIER (J.R.).
Influence du chlorure de Lithium sur la toxicité de la digitaline chez le cobaye.
Arch. Int. Pharmacodyn : 130, 3, 413-416, 1961.

83 HELMCHEN (H.), HOFFMAN (I), KANOWSKI (S)
Paroxysmale Muskelschwäche bei lithiumtherapie.
Pharmacopsychiatrie, Neur. Psych. pharmakologie : 2, 4, 269-273, 1969.

84 HIPPIUS (H)
Die grenzen und Mängel derzeitigen therapie mit antidepressiva.
VI International congress of the C.I.N.P.Tarragona, 24-27 april 1968.
Excerpta medica Foundation, p. 176-183, 1969

85 HODGES (R.)
Lithium carbonate
Am. J. Psychiat. 124, 3, 404, 1967.

86 HOFMANN (G.), BOLEN (H.)
Therapie versuche bei chronischen Verlaufsformen des manisch-depressiven Krankheitzgeschehens.
Arzneimittel-Forsch : 19, 3, 455-456, 1969.

87 HULLIN (R.P)
Metabolic balance studies on the effect of lithium saltz in manic-depressive psychosis. In Proc. IV World Congr. Psychiat.
Excerpta Medica Foundation I.C.S. 150, 1968, pp. 1900-1903.

88 HULLIN(R.P.)
Metabolic balance studies ont the effect of lithium saltz in manic-depressive psychosis.
Brit. J. Psychiat. : 114, 1561-1573, 1968.

*89 ISAAKSSON (A), OTTOSSON (J.O.) PERRIS (C.)
Methodologische aspekte der forschung über prophylaktische behandlung bei affektiven psychosen.
Internationale symposium über "Das depressive syndrom" Berlin 16-17, Februar 1968.
C.R. Hippius et Selbach, Urban- Schwartzenberg Ed. 1 vol. 1969.

*90 JOHANSEN (K.T.)
Preliminary studies on the possible teratogenic effect of lithium.
Acta Psychiat. Scand. : Suppl. 207, 91-97, 1969

91 JOHNSON (G.), GERSHON (S.), HEKIMIAN (L.J.)
Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states : an interim report.
Compreh. Psychiat. 9, 6, 563-573, 1968.

92 KAJI (A.), KAJI (H.)
Specific interaction of s-RNA with polysomes : inhibition by LiCl.
Biochim. Biophys. Acta : 87, 519-522, 1964.

93 KARLINER (W.), WEHRHEIM (H.K.)
Maintenance convulsive treatments.
Amer. J., Psychiat : 121, 1113-1115, 1964.

94 KERRY (R.J.), OWEN (G.)
Lithium in manic-depressive illness.
Am. J. Psychiat. : 124 : 12, 1702-1705, 1968.

95 KERRY (R.J.)
Lithium carbonate as a mood and total body water stabilizer.
Arch. Gen. Psych, 22, 301-303, 1970.

96 KIELHOLZ (P), POELDINGER (W).
Pharmacotherapy of endogenous depression.
Comprehens. Psychiat., 9, 179-186, 1968.

97 KING (L.J.), CARL (J.L.) ARCHER (E.G.)
Effects of lithium on brain energy reserves and cations in vivo.
J. Pharmacol. exp. Ther. 1969, 168, 163.

*98 KLINE (N.S.)
Depression : its Diagnosis and Treatment. The history of lithium usage in Psychiatry. In Freyhan F.A.,

Petrilowitsch N. and Pichot P. (ed.)
Modern Problems of Pharmacopsychiatry vol. 3, Karger :
p. 1-90, Basel 1969.

99 KLINGMAN (J.D.)
Effects of lithium ions on the rat superior cervical ganglion.
Life Sci. 5 : 365-373, 1966

100 LADER (M.H.)
Prophylactic lithium
Lancet II, 103, 1968.

101 LAFON (R.), DUC, (N.), MAUREL (H.)
Traitement des états d'excitation psycho-motrice par le carbonate de Lithium.
Presse Med. : 61, 713, 1953.

102 LAPIN (IP)
Lithium and cerebral metabolism.
The new Engl. Journ. of medecine, p. 218, 1969

103 LAURELL (B)
Prophylactic lithium
Lancet II : 1245-1246, 1968.

104 LAUTER (H)
Lithiumbehandlung manisch-depressiver Psychosen.
Med. Klin. 64, 8, 348-357, 1969.

*105 LAUTER (H)
Zum Gegenwärtigen stand der lithium therapie.
Deut. med. Woch. 94, 2512-2518, 1969

106 LAUTER (H)
Klinische Erfahrungen mit der lithium Behandhung manisch depressiver psychosen.
A.J.P., 5, p. 285, 1969.

107 LEBEAU (P), JANOT (M.M.)
Traité de pharmacie chimique, 1956.

108 LEHMAN (V.)
Direct determination of lithium in serum by atomic absorption spectroscopy.
Clin. Chim. Acta : 20, 523-525, 1968.

109 LEVY (E.)
Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du bromure de lithium.
Thèse Paris 1874 (non consultée).

110 LINDHEIMER (J.H.)
Lithium treatment for mania.
Dis. nerv. syst. : 27, 122-126, 1966.

111 LITTLE(B.R.), PLATMAN(S.R.) and FIEVE(R.R.)
The measurement of lithium in biologic samples by atom absorption spectrophotometry.
Clin. chem. acta : 14, 1211-1217, 1968

112 LJUNGBERG (S.)
Some pharmacological properties of lithium.
Act. Psychiat. Scand : suppl. 207, 68-82, 1969

113 Mme LOTZ
Du pronostic actuel de la P.M.D.
Thèse médecine, Rennes 1967.

114 LUCCIONI (H)
L'objectivité en méthodologie psycho-pharmacologique

115 MAGGS (R.)
Treatment of manic illness with lithium carbonate
Brit. J. Psychiat : 109, 56-65, 1963.

116 MAGGS (R.)
Electrolytes changes in lithium therapy-mania.
Proc. IV. World Congr. Psychiat. Excerpta Medica Foundation.
I.C.S. 150, 1968, pp. 2211-2214

117 MAYFIELD (D.)
The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium.
J. Psychiat. Res : 4, 207-219, 1966

118 MELIA (P.I.)
Prophylactic Lithium.
Lancet I, 889-890, 1969.

119 MURPHY (D.)
Stimulation by lithium of monoamine uptake in human platelets.
Life Sci, 8, 21, 1187-1193, 1969.

120 NASSR (D.G.)
Observations on the use of lithium carbonate in psychiatry.
Int. J. Neuropsychiat. 2 : 160-165, 1966

121 NIELSEN (J.)
Magnesium-lithium studies.
1. Serum and erythrocyte magnesium in patients with manic states during lithium treatment.
Acta Psychiat. Scand : 40, 190-196, 1964.

122 NIELSEN (J.)
Magnesium-lithium studies.
2. The effect of lithium on serum magnesium in rabbits
Acta Psychiat. Scand : 40 : 197-202, 1964.

123 OTTOSSON (J.)
Introduction (to a Symposium on "lithium in Psychiatry"
Acta Psychiat. Scand. : suppl. 207, 9-11, 1969

124 PASSAOUANT (P.), DUC (N.), MAUREL (H.)
L'électroencéphalographie au cours du traitement par le carbonate de lithium.
Montp. Med : 96, 38, 1953.

125 PASSAOUANT (P.)
Rythmes circadiens et psychiatrie.
in "Rythmes biologiques et psychiatrie" (cf n°1)
219-225.

126 PERKINSON (E.)
Pharmacological and biochemical comparison of lithium and reference antidepressants.
Proc. Sco. Exp. Biol. Med : 131, 685, 1969

127 PLATMAN (S.R.), FIEVE (R.R.)
Lithium carbonate and plasma cortisol response in the affective disorders.
Arch. Gen. Psychiat. : 18, 591-594, 1968.

128 PLATMAN (S.R.), FIEVE (R.R.)
Biochemical aspects of lithium in affective disorders.
Arch. Gen Psychiat. : 19, 659-663, 1968.

129 PLATMAN (S.R), FIEVE (R.R.)
Absorption and excretion of lithium in manic-depressive disease.
Dis.Nerv. Syst.: 29, 733-738, 1968.

130 PLATMAN (S.R.), FIEVE (R.R.)
Lithium retention and excretion.
Arch. Gen. Psychiat. : 20, 285-289, 1969.

131 PLENGE (P.), MELLERUP (E.T.), RAFAELSEN (O.J.)
Effect of lithium on carbonhydrate metabolism.
Lancet, II, 1012-1013, 1969.

132 PLICHET (A)
Le traitement des états maniaques par les sels de lithium.
Presse Med. : 62, 869-871, 1954.

133 PLUM(C.M.)
A semi-quantitative method for determination of lithium in small amounts
Clin. Chim. Acta 2 : 67-68, 1957

134 PRZIC (R.), STERN (P.)
Ein Beitrag zur Wirkung des Lithiums.
Naturwissenschaften : 48, 624, 1961.

135 RAFAELSEN (O.J.)
Lithium og maniodepressive psykose.
Nord. Med. : 77, 188-189, 1967

136 REYSS-BRION (R), GRAMBERT (J).
Essai de traitement des états d'excitation psychotique par le citrate de lithium.
J. Med. Lyon : 32, 985-989, 1951.

137 ROLLET (A.D.)
Nouveau traité de chimie minérale.
Masson Ed. 1966

138 ROMASZEWSKA (K), WLOSINSKA (I).
Evolution des accès de la P.M.D. (double forme, intermittente et mélancolie intermittente) et Méthodes de traitement.
Ann. Med. Psych. : 125, 2, 5, 725-737, 1967.

*139 SACHAR (A.V.)
Effect of Lithium Carbonate therapy on adrenocortical activity.
Arch. Gen. Psych. : 22, 304-307, 1970

140 SARAN (B.M.)
Lithium
Lancet : I, 1208-1209, 1969.

141 SARGANT(W.)
Prophylactic Lithium ?
Lancet : 2, 216, 1968

142 SATLOFF (M.)
In defense of lithium carbonate
Amer. Journ. Psych. 124, 6, 862, 1967.

143 SCHILDKRAUT (J.J.), SCHANBERG (S.M), BREESE (R.R.), KOPIN (I.J.)
Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders a possible mechanism of action.
Am. J; Psychiat : 124, 600-608, 1967.

*144 SCHILDKRAUT (J.J.), LOGUE (M.A), (G.A.)
The effects of lithium salts on the turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain.
Psychopharmacologia (Berl.) : 14, 135-141, 1969

145 SCHLAGENHAUF (G.), TUPIN (J), WHITE (R.B.)
The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychoses.
Am. J. Psychiat.: 123, 201-206, 1966

*146 SCHOU (M.)
Biology and pharmacology of the lithium ion.
Pharmacol. Rev. : 9, 17-58, 1957.

*147 SCHOU (M.)
Lithium studies
1. Toxicity. Acta Pharmacol.: 15, 70-84, 1958

*148 SCHOU (M.)
Lithium studies
2. Renal elimination
Acta Pharmacol. : 15, 85-98, 1958.

*149 SCHOU (M.)
Lithium studies
3. Distribution between serum and tissues.
Acta Pharmacol. : 15, 115-124, 1958

*150 SCHOU (M.)
Electrocardiographic changes during treatment with lithium and with drugs of the imipramine-type.
Acta. Psychiat. Scand. : 38, 331-336, 1962

151 SCHOU (M.)
Normothymotics "mood-normalizers". Are lithium and the imipramine drugs specific for affective disorders.
Brit. J. Psychiat. : 109, 803-809, 1963.

152 SCHOU (M).
The metabolism and biochemistry of lithium.
In Garattini S. and Dukes M.N.G. (ed.) : antidepressant Drugs.
Excerpta Medica Foundation I.C.S. 122 : Amsterdam 1967, pp. 80-83

153 SCHOU (M.), BAASTRUP (P.C.)
Lithium and manic-depressive psychosis.
IV. World Congr. Psychiat. Madrid 5.11, septembre 1966.
CR J.J. LOPEZ, Ibor Ed. International Congress series N° 150, Excerpta medica foundation, Amsterdam 1971-1974, 1968.

*154 SCHOU (M.), AMDISEN (A.) THOMSEN (K)
Clinical and experimental observations concerning the absorption and elimination of lithium and on lithium poisoning.
Acta Psychiat. Scand. : suppl. 203, 153-155, 1968

155 SCHOU (M.) AMDISEN (A.)
Lithium poisoning.
Am. J. Psychiat : 125, 520-527, 1968.

*156 SCHOU (M.), AMDISEN (A.), JENSEN(S.E.) OLSEN (T.)
Occurence of goitre during lithium treatment.
Brit. Med. Journ. 3, 710-713, 1968.

*157 SCHOU (M.), AMDISEN (A.)
Lithium and foetal abnormalities
Brit. Med. Journ., 1, 316, 1969.

158 SCHOU (M)
Lithium : elimination rate, dosage, control, poisoning, goiter, mode of action.
Acta Psychiat. Scand suppl. 207, 49-53, 1969

*159 SCHOU (M.)
Lithium als Psychopharmakon
Forstchr. Neurol. Psychiat : 37, 7, 349-383, 1969.

160 SCHOU (M)
"Mögliche Wirkungs Mechanismen des lithiums".
Internationale sympostum über "Das depressive syndrom".
Berlin 16-17 februar 1968, 1 volume.
C.R. HIPPIUS et SELBACH, Urban-Schwartzenberg ed.
1 vol. 1969.

*161 SCHOU (M.)
Die lithium prophylaxe bei manisch-depreshien psychosen.
Nerv. Arzt : 42, 1, 1-10, 1971.

162 SCHOU (M.)
Lithium : Relation between clinical effects of the drug and its absorption, distribution and excretion.
CINP Congress Tarragone, 1968.
C.R. Excerpta Medica Foundation N° 150, p.120-122

163 SCHOU (M)
Klinische und toxikologische erfahrungen mit lithium als prophylakticum gegen manisch-depressive psychose.
Nerv. Arzt : 3, 452-453, 1969.

164 SCHOU (M.)
Lithium : Ein specificum gegen manisch-depressive psychose.
Arzneimit-Forschung : 17, 172-176, 1967

*165 SCHOU (M.)
Lithium therapy.
Symposium on "treatment and rehabilitation in psychiatry". Istanbul, may 1970.

166 SEDVALL (G.)
Evidence of an altered thyroid function in man during treatment with lithium carbonate.
Acta Psychiat. Scand : suppl. 207, 59-67, 1969

167 SERRY
Lithium retention and response.
Lancet : 1, 1267-1268, 1969.

168 SHEARD (M.H.)
Neurology activated metabolism of brain serotonin : effect of lithium.
Life Sci : 9, I, 285-290, 1970

169 SHOPSIN (B.), GERSHON (S), PINCKNEY (L.)
The secretion of lithium in human mixed saliva : effects of ingested lithium on electrolyte distribution in saliva and serum.
Int. Pharmacol. Psychiat : 2, 148, 1969.

170 SIVADON (M.), CHANOIT (P).
L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos d'une expérience clinique.
Ann. Med. Psychol. : 113, 790-796, 1955

* 171 SPRING (G), SCHWEID (D.)
A double-blind comparaison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states.
Amer. Jour. Psychiat. : 126, 9, 1306-1310, 1970

172 STERN (P.)
Beitrag zur pharmakologie des lithiums.
Arch. Int. Pharmacodyn : 133, N° 1, 2, 59-65, 1961.

* 173 SUTTER (J.M.), SCOTTO (J.C.) KERBOL (D)
L'intervention des rythmes biologiques en pathologie mentale.
Société de Psychiatrie de Marseille et du Sud-Est Méditerranéen.
C.R. Bulletin de la Société, 9, 21, 397-404, 1970.

*174 SUTTER (J.M.), KERBOL (D.).
Les psychoses parnoïdes à évolution périodique.
Evolut. psych. : 35, 4, 723-736, 1970.

175 SZABO (K)
Teratogenic effect of lithium carbonate in the fœtal mouse.
Nautre : 225, 73-75, 1970.

176 TALARMAIN (Y.)
Action du lithium sur la crise audiogène de la souris.
J. de physiol : 60, 553, 1968.

177 TEULIE (M.), FOLLIN, BEGOIN
Etude de l'action des sels de lithium dans les états d'excitation psycho-motrice.
Encéphale : 44, 266-285, 1955.

178 THOMSEN (K)
Renal lithium elimination in man and active treatment of lithium poisoning.
Acta psychiat. Scand. : suppl. 207, 83-84, 1969.

179 TUPIN (J.P.), SCHLAGENHAUF (G.K.)
Lithium effects on electrolyte excretion.
Am. J. Psychiat : 125, 4, 536-543, 1968.

180 VOORS (A.W.)
Lancet : 2, 1337-1338, 1969.

181 WARICK (C.H.)
Lithium salts in treatment of manic states.
Dis Nerv. Syst.: 27, 527-530, 1966

*182 WEINSTEIN (M.R), Goldfield (M.)
Lithium carbonate treatment during pregnancy.
Dis. Nerv. Syst : 30, 828, 1969

183 WEISCHER (M.L.)
Uber die antiagressive wirkung von lithium.
Psychopharmacologia : 15. 245-254, 1969

184 WHARTON (R.N.)
The use of lithium in the affective psychoses.
Am. J. Psychiat : 123, 706-712, 1966

185 WHARTON (R.N.)
Grand mal seizures with lithium treatment.
Am. J. Psychiat : 125, 1446,1969.

186 WOLLEMAN (M)
Métabolisme des médiateurs chimiques du système nerveux.
1 vol. Masson, ed. 1970.

187 WOLPERT (E.A.), MUELLER (P.).
Lithium carbonate in the treatment of manic depressive disorders.
Arch. Gen. Psychiat. : 21, 2, 155-159.

188 ZALL (H).
Lithium carbonate : A clinical study.
Am. J. Psychiat.: 125 , 549-555, 1968.

*189 RECHERCHES GENETIQUES EN PSYCHIATRIE
Rapport technique OMS N° 346, Genève 1966.

*190 RECHERCHES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE
Rapport technique OMS, N° 371, Genève 1967

*191 RECHERCHES NEURO-PHYSIOLOGIQUES ET ETUDE DU COMPORTEMENT EN PSYCHIATRIE
Rapport technique OMS, N° 381, Genève 1968.

*192 BIOCHIMIE DES TROUBLES MENTAUX
Rapport technique OMS, N° 427, Genève 1969.

TABLE DES MATIERES

Introduction 21

I - Historique 23

II - Experience personnelle 29

. Observations 31

III - Etude pharmacologique 37

Introduction 37

1 - Structure physico-chimique 37
2 - Identification, dosage 37
3 - Métabolisme 38
4 - Pharmaco-dynamie 40

A - Les effets d'organes 40
B - Effet des sels de Lithium au niveau cellulaire 45
C - Effets biochimiques et enzymatiques des sels de Lithium 48

5 - Conclusion 49

IV - Etude clinique 51

Introduction 51

1 - Indications principales 51

A - Le traitement curatif de l'accès maniaque 52
B - Le traitement prophylactique de la psychose maniaque dépressive. 55
C - Le traitement curatif de l'accès dépressif et des états dépressifs récidivants 62

2 - Indications diverses 63

V - Technique de la cure 67

1 - Modalités d'administration 67
A - Conditions de prescription 67
B - Présentations 69

C - Posologies 72
D - Détermination de la "Lithémie" .. 73
E - Surveillance et Evolution 74

2 - Les effets secondaires et les signes d'évolution 75
A - Les effets latéraux 76
B - L'intoxication et ses divers degrés 81
C - Conclusion générale 85

VI - Etude synthétique 87

1 - Qu'apportent les sels de Lithium à la psycho-pharmacologie ? 87
A - Les sels de Lithium et la thérapeutique psychiatrique 87
B - Les sels de Lithium et la notion de "symptome cible" 93

2 - Essai de compréhension du mécanisme d'action du Lithium 94

A - Les effets biologiques 94
B - Les effets psycho-physiologiques 99
C - Les effets cliniques 100
D - Mécanisme d'action 101

3 - Conséquences méthodologiques 104

Conclusion 107

Serment d'Hippocrate 109

Index bibliographique 111